NUKLEARE SYSTEMATROPHIEN

Eine Betrachtung der
ENTSTEHUNGSTHEORIEN,
BIOCHEMISCHEN- und
HISTOCHEMISCHEN PARAMETER

Michael Jung

Diss
München

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof Dr. A Schrader

NUKLEARE SYSTEMATROPHIEN

Eine Betrachtung der
ENTSTEHUNGSTHEORIEN,
BIOCHEMISCHEN- und
HISTOCHEMISCHEN PARAMETER

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Jung
aus
München

1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter	Prof. Dr. F. Lahoda
Mitberichterstatter	Prof. Dr. A. Schrader
Dekan	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung	26.4.1984

Inhaltsverzeichnis

I. Historisches 1

II. Systematische Übersicht der Motoneuronkrankheiten 3

III. Morphologie 5

1. Neuropathologie der PSM 5
2. Gliosis 6
3. Axonendigung 7
4. Muskelbiopsie 8
5. Meningen, Gehirn, Rückenmark 10
6. Neuro- und Muskelpathologie der W-H-K 10
7. Befall des sensorischen Systems in der W-H-K 12
8. EMG- und histologische Aspekte bei der Unterscheidung der W-H-K von der W-K-W-K 13
9. Pathologie der ALS 16
10. Alzheimers Neurofibrillenhaufen in der Guam-ALS 19
11. Zelleinschlüsse bei ALS 20
12. Muskeln und periphere Nerven 21
13. Liquor Untersuchungen 23
14. Veränderungen der Zusammensetzung des Liquors und des Serums bei ALS 26
15. Morphologische Befunde bei der chronischen BP 30
16. Progressive Ophthalmoplegie 32
17. Der Effekt von ALS-Patientenserum auf Nerven- und Muskelgewebekulturen 34
18. Biochemische Aspekte der MNK vom Madras-Typ Plasmazitrat und Plasmapyruvat 35
19. Lysosomale Enzyme in der MNK 37
20. Reaktionen von Serumenzymen nach anstrengender Muskelbeanspruchung bei Patienten mit MNK 38
21. Myelin-Proteine im Gehirn von ALS-Patienten 39

IV. Ätiologie

1. Arteriosklerose 40
2. Infektionsartige Muskelatrophien 41
Virusinfektionen 41
Schleichende Virusinfektion 42
Virusähnliche Partikel im Muskel eines Patienten mit ALS 45
Postenzephalitische Muskelatrophie 46
Postpoliomyelitische Muskelatrophie 47
Neutralisierende Antikörper gegen Polioviren (1,2,3) und gegen das Mumpsvirus in ALS 49
3. Autoimmune Aspekte 51
4. Neurotoxische Aspekte 51
5. Posttraumatische Muskelatrophie 54
6. Ernährungs- und metabolische Faktoren 54
7. Karzinomatöse Neuromyopathie 60
8. Untersuchungen an Tieren 62
9. ALS und Parkinsonismus-Demenz-Komplex in Guam 64
10. Motoneuronkrankheit in Nigeria 65

V. Therapie

1. Grundlegende Medikation und Maßnahmen zur Besserung der Muskelfunktion 69
2. Behandlung des Speichelflusses 70
3. Tracheotomie, Künstliche Ernährung 70
4. Behandlung der Dysphonie, Schlaflosigkeit, Obstipation 71
5. Depressionen 71
6. Suche nach Neoplasma, Physikalische Therapie 72
7. Maßnahmen in der terminalen Phase 72
8. Therapie der Bulbärparalyse 73
9. Behandlung der Ophthalmoplegie 76
10. Anabolika und Hexahydrocoenzym Q4 76
11. Antivirale Substanzen 76

VI. Diskussion 78
Zusammenfassung 85
Literaturverzeichnis 90

Abkürzungen

ALS = Amyotrophische Lateralsklerose
BP = Bulbärparalyse
HCN = Handbook of Clinical Neurology
MNK = Motoneuronkrankheit (MND)
PSM = Progressive spinale Muskelatrophie
W-H-K = Werdnig-Hoffmann-Krankheit
W-K-W-K = Wohlfart-Kugelberg-Welander-Krankheit
PD = Parkinson-Dementia

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534909_0019

I. Historisches

Das durch atrophische Paresen gekennzeichnete klinische Bild der spinalen Muskelatrophie wurde erstmals von Duchenne (99) und von Aran (9) beschrieben. Die Kenntnis der anatomischen Grundlagen verdanken wir J. Cruveilhier (74) und T. Valentiner (329).
Arans Aufmerksamkeit wurde von Rayer (274) - dem damaligen Leiter der "Charité" in Paris - auf einen Fall gelenkt, den Aran (9) als "atrophie musculaire progressive" bezeichnete. Ebenso wurde Charcot (63) von Rayer (274) beeinflußt, sich mit den Krankheiten des Nervensystems zu befassen.
Aran begann daraufhin die Literatur zu studieren und erwähnte ähnliche Fallbeschreibungen von Darwall (80), wobei schon ein möglicher therapeutischer Nutzen der Elektrotherapie erwähnt wurde.
Duchenne (100) applizierte galvanischen Strom auf die von der Atrophie befallenen Muskeln, die mit Fortschreiten der Krankheit immer schwächer reagierten. Er schloss daraus, daß die Krankheit primär ihren Sitz in den Muskeln hätte. Er fühlte sich darin bestärkt durch die belegbaren Veränderungen und Verfärbungen des Muskelgewebes. Cruveilhier (74) jedoch fand 1853 heraus, daß die Atrophie der Vorderhornzellen des Rückenmarks die Muskelatrophie eher herbeiführe, als es umgekehrt der Fall sein könnte.
Zweifellos ordnete Duchenne (101) verschiedene neurologische Krankheiten unter den neuen Begriff, deren Nosologie heute ganz anders aussieht, aber ebenso steht fest, daß einige seiner Patienten von einer Atrophie der Vorderhornzellen befallen waren.
Früher wurden kindliche und jugendliche Fälle als Progressive Muskeldystrophie verkannt, bis Wohlfart (349), Kugelberg und Welander (194) sie aufgrund von Faszikulationen und EMG - Befunden als progressive spinale Muskelatrophien (PSM) klassifizierten.

Im Jahre 1860 berichtete G. Duchenne (101) über einen Kranken mit einem Muskelschwund lediglich im Hirnnervenbereich.
A. Wachsmuth (336) prägte für diesen die bulbären Kern-

gebiete betreffenden Prozess den jetzt noch üblichen Namen "progressive Bulbärparalyse" (BP).
Duchennes (101) Vorstellung über diese Krankheit wurde unterstützt durch die pathologischen Beschreibungen von Charcot und Joffroy (64). Bernhardt (19) erkannte 1889 die hereditäre Charakteristik der BP bei Erwachsenen. Die chronische progressive Ophthalmoplegie - ein seltenes Krankheitsbild - wurde von A. von Graefe (140, 141) beschrieben.

Das Krankheitsbild der amyotrophischen Lateralsklerose (ALS), bei dem außer den atrophischen Lähmungen noch die Zeichen einer Pyramidenbahnschädigung auftreten, wurde erst im Jahre 1864 von J.-M. Charcot (63) beschrieben.
Charcot bemühte sich, die ALS von der progressiven Muskelatrophie zu trennen, da letztere langsamer verlief, keine Spastik und keine bulbären Zeichen aufwies.
Charcot beschrieb die Krankheit in klinischer und pathologischer Hinsicht so ausführlich, daß seither nur in Einzelheiten Änderungen notwendig wurden.
Aus ihrer Monographie "Maladies de la Moëlle épinière" (1909), worin Dejérine und Adré - Thomas (85) den historischen Aufzeichnungen über diese Krankheit nachforschen, geht hervor, daß Charcot (63) die ALS als erster erkannte. Er beschrieb die Pathologie mit Joffroy (64) und mit Gombault (63) und befaßte sich auch in einer Reihe von Schriften damit.

Seit dem ersten Erkennen der PSM, der ALS und der BP wurde viel darüber gestritten, wie sie nosologisch einzuordnen sind. Dejérine z.B. anerkannte die BP nicht als eigene Verlaufsform an, sondern teilte sie der ALS zu. Heutzutage hat sich die Kontroverse verlagert in Betrachtung der ursprünglichen Grenzen der Krankheit, neuer Varianten, familiärer Formen, des Typus der auf der Pazifik-Insel Guam gefunden wurde, bestimmter mit Neoplasmen verbundenen Typen und nachfolgender Poliomyelitis.

II. Systematische Übersicht der Motoneuron - Krankheiten

Die Gruppe der nukleären Systematrophien, d.h. der PSM umfaßt hereditäre und sporadische Krankheiten mit unterschiedlichem Manifestationsalter, Krankheitsbeginn, Ausbreitungsmodus, Genotypus und Verlaufstempo. Im einzelnen sind folgende für die Klinik wichtige Krankheiten zu unterscheiden:

A. Hereditäre PSM:

1. Infantile PSM (Werdnig - Hoffmann):
Sie wird autosomal rezessiv vererbt und kommt in zwei Unterformen vor:
a) einer frühinfantilen bzw. kongenitalen malignen Generalisationsform und
b) einer infantilen bis spätinfantilen benignen Generalisationsform mit langsamem Fortschreiten.

2. Juvenile pseudodystrophische PSM vom Beckengürteltyp (Wohlfart - Kugelberg - Welander):
Diese Krankheit ist heterogen und tritt überwiegend in der Kindheit und in der Jugend als autosomal rezessive Beckengürtelatrophie mit sekundärer Generalisation in Erscheinung. Manifestationen im Erwachsenenalter und Spätmanifestationen kommen vor. Ein Teil der Fälle ist wohl mit 1b identisch.

3. Seltene hereditäre Formen der PSM (vorwiegend dominant erblich):
Sie sind nach dem Krankheitsbeginn einzuteilen in infantile, juvenile, adulte und Spätformen. Nach der klinischen Manifestation sind folgende Schwerpunktsbildungen bei klinisch latenter oder auch manifester Generalisation der nukleären Atrophie hervorzuheben:
Schultergürtelform, skapuloperoneale Form, fazioskapuloperoneale Form, symmetrisch-akrodistale Form, Kombinationsfälle mit Bulbärparalyse.

B. Sporadische PSM:

Ein Kardinalmerkmal der sporadischen Formen ist der monoparetische Beginn; diplegische und Generalisationstypen sind seltener. Beim ausgebildeten Krankheitsbild sind vor allem die folgenden Lokalisationstypen hervorzuheben:

a) Typ Duchenne - Aran (Schwerpunkt: kleine Handmuskulatur),
b) Typ Vulpian - Bernhardt (Schwerpunkt: Schultergürtelmuskulatur),
c) Typ Dyck - Lambert (akrodistaler Schwerpunkt, Fußmuskeln, Unterschenkel- und Handmuskeln).

C. Progressive nukleäre Bulbärparalyse und Ophthalmoplegie:

1) infantile Form der progressiven Bulbärparalyse
2) x-chromosomale rezessive Form der BP
3) sporadische Form der BP
4) nukleäre Ophthalmoplegie

D. Amyotrophische Lateralsklerose (ALS, Charcot-Krankheit):

Die ALS schließt sich als besondere Gruppe unter den pyramidalmotorischen Systemerkrankungen an die vorstehende Gruppe der nukleären Atrophien an.
Gemeinsam ist beiden das Vorderhornsyndrom, verschieden ist das Manifestationsalter (ALS überwiegend spät manifestiert) und die Tendenz der ALS zum subchronischen bis subakuten Fortschreiten der nukleären Atrophie unter Beteiligung der Pyramidenbahnen.
Da die PSM keine Krankheitseinheit darstellt, sondern eine Gruppe verschiedener Krankheiten, ist auch der ALS nosologische Selbständigkeit zuzuerkennen.

III. Morphologie

1. Neuropathologie der PSM

Verschiedene pathologische Reaktionen in den spinalen Vorderhornzellen führen in begrenztem Umfang zu ähnlichen neuropathologischen Veränderungen bei verschiedenen Krankheiten (Norris, 239).

Die frühesten Veränderungen, die man lichtmikroskopisch sehen kann, bestehen aus geschrumpften Neuronen, Vergrößerung des Zellkerns, und Veränderungen der Nisslschollen, die sich vergrößern (durch Verschmelzung?) und metachromatisch werden, bevor sie verblassen. Dieser Prozess beginnt peripher im Perikaryon und schreitet zentralwärts fort, so daß das Neuron im Lichtmikroskop kein Zytoplasmagehalt zeigt außer Lipofuszin. Einige Neurone erscheinen geschwollen und vakuolisiert in diesem Stadium. Zentrale Chromatolyse sieht man gelegentlich in Fällen von rasch fortschreitender ALS, selten in PSM. Manchmal enthält das Zytoplasma Einschlußkörperchen unbekannten Ursprungs in Fällen von PSM wie auch bei sporadischer, familiärer ALS oder jener vom Guam-Typ (Hirano,173). Der Nukleus erhält eine gewundene Form und verlagert sich in die Peripherie, während er sich vergrößert. In einem gewissen Stadium scheint er zu rupturieren, denn in einem weiteren Stadium der Degeneration scheint das Neuron nichts weiter als Lipofuszin zu enthalten. Dann scheint das Neuron zu verschwinden. Neuronophagie markiert selten das Verschwinden eines Neurons in PSM. Meistens verschwindet es einfach, so daß in gering befallenen Segmenten nur quantitative Neuronenerfassung den Neuronenverlust enthüllt (Morrison, 233 ; Norris, 241 et al.).
Satelittenzellen sind seltener als in der ALS. Es können auffallende Variationen der Neuronenerkrankung in verschiedenen Segmentstufen vorkommen. Wo im einen Segment reichlich Motoneurone vorhanden sind, können im angrenzenden sämtliche fehlen. Solche Differenzen sprechen für verschiedene Neuronenerkrankungen (Norris, 239) - wie es durch die meisten Autoren seit Charcot (63) beschrieben wurde - und sie stehen im Zusammenhang mit Pigmentdegeneration, Lipofuszinosis oder Lipiddegeneration. Diese Lipoidmassen stammen laut König (192) von einem Ansteigen des neuronalen katabolischen Prozesses. Andere Autoren

glauben, daß solche Schlüsse nicht berechtigt sind, da der genaue Mechanismus der Lipofuszinakkumulation unbekannt ist, und Untersuchungen von Gesunden derselben Altersstufe zu gleichen Lipofuszinansammlungen kommen (Engel, 109; Norris et al., 241). Daneben enthalten degenerierende Neurone wenig oder gar kein Lipofuszin. Das Pigment scheint in einigen der degenerierenden Neurone bei PSM und ALS stärker vorhanden zu sein, weil die Abnahme der Farbdichte anderer Zellbestandteile in einem geschrumpften Neuron diese Illusion verursacht. Ob das Lipofuszin quantitativ oder qualitativ verändert ist, müßte noch bestimmt werden. Dasselbe gilt für die Corpora amylaceae.

Einförmige neuronale "Konglomerate" wurden in einem Fall von PSM gefunden gemäß den Studien von Schochet et al. (289). Der Neuronenverlust war minimal und die meisten Vorderhornzellen enthielten große zytoplasmatische Hyalinkörper. Im Elektronenmikroskop war ein Gewirr von Neurofibrillen zu sehen. Einige dieser Neurofibrillenanhäufungen mit randständigen abgrenzenden Fibrillen zeigten eine Ähnlichkeit zur Guam-ALS mit Parkinson - Dementia - Komplex. Die randständig abgrenzenden Fibrillen, die Lage im Perikaryon und die möglicherweise geringere Argentophilie unterscheiden diese Zellbestandteile von den proximalen axonalen Sphäroiden, die von Carpenter (56) gefunden wurden in einem Fall von ALS. Weitere Analysen von verschiedenen Fällen deuteten darauf hin, daß solche Sphäroide nicht in enger Wechselbeziehung mit dem relativ akuten Beginn der Motoneurondegeneration stehen. Zwei von Carpenter's (56) Fällen hatten keine Zeichen des proximalen Motoneurons und hätten PSM haben können, aber der kurze Verlauf (6 - 8 Monate) spricht eher für ALS.
Das Vorkommen der neurofibrillären Degeneration in den Motoneuronerkrankungen ist weiterhin ein Problem (Hirano, 173; Meyers et al., 224). Diese Schädigung schien der Aufmerksamkeit in den meisten Fällen von PSM, wo geeignete neuropathologische Techniken angewendet worden sind, zu entgehen.

2. Gliosis

Eine häufige Veränderung ist die Gliosis im angegriffenen

Vorderhorn. Die Glia-Nuklei sind vermehrt, die Astrozyten sind hypertrophisch und die Färbung der Glia-Fasern deutet auf ihre Vermehrung hin. Diese Veränderungen können in Vorderhornsegmenten vorkommen, die anscheinend eine normale Anzahl Neurone enthalten wie auch in solchen mit Neuronenverlust. Gelegentlich weisen die Vorderhörner mit deutlichem Verlust oder Degeneration von Neuronen wenig gliale Veränderungen auf. Die Frage steht noch offen, ob die Glia-Veränderungen reaktiv (sekundär), wie allgemein angenommen wird, oder primär entstehen.

Ähnliche aber geringere neuronale und gliale Veränderungen kommen auch in der thorakolumbalen intermediolateralen (autonomischen) Säule vor. Dieser Umstand mag dazu beitragen, daß in einigen Fällen von PSM die Patienten über Kälte, Zyanose oder Schwellung der Extremitäten klagen.

Der laterale Trakt zeigt in PSM oft geringe Grade von Gliosis und der corticospinale Trakt eine geringe Reduktion der Myelinfärbung (Greenfield et al., 144). Die ALS kann oft bis zur Capsula interna vordringen, wogegen die PSM sich nur unterhalb der Medulla auswirkt.
Die Fasern der Vorderhornwurzel verringern sich in ihrer Anzahl, manchmal so stark, daß es makroskopisch deutlich sichtbar ist, wie es Cruveilhier (74) beschrieb. Das Zählen der Fasern kann jedoch eine signifikante Reduktion erkennen lassen, wenn Makro- und Mikroskopische Befunde normal sind (Wohlfart und Swank, 348). Sorgfältige Untersuchungen der peripheren Nerven können unspezifische degenerative Veränderungen von zerstreuten, nicht zu identifizierenden Fasern aufweisen.

3. Axonendigung

In der intramuskulären Nervenendigung ist die Degeneration von Fasern nicht zu übersehen (Cruveilhier, 74). Nach der Vitalfärbung von Coers und Woolf (68) sind die terminalen Axone empfindlicher als unter normalen Umständen und die Endplatten sind gewöhnlich verschmälert, obwohl manche vergrösserte Ausmasse zeigen (Woolf, 355). Die meisten der Axonendi-

gungen und Synapsen sind unter dem Elektronenmikroskop normal, aber es gibt viele neuromuskuläre Verbindungen ohne präsynaptische Elemente (Woolf, 355). Die ausgedehnten Axonendigungen entsprechen wahrscheinlich der Kollateralensprossung, die in der ALS von Wohlfart (350, 351) entdeckt wurde.
Die Muskelatrophie besteht hauptsächlich in einer Verringerung des Muskelfaserdurchmessers des denervierten Muskels, ohne daß sich die Hauptstrukturen verändern (Wohlfart und Swank, 348; Greenfield et al., 142; Adams et al., 2).

4. Muskelbiopsie

Der praktische Wert der Muskelbiopsie erweist sich in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung.
Histochemisch läßt sich in den atrophischen Fasern ein Anstieg von den meisten oxidativen Enzymen feststellen sowie ein deutliches Absinken der Phosphorylase (Engel und Brooke, 110).

In vielen der denervierten Muskelfasern vom Typ1 sind "Targets" zu sehen (Engel, 108). Die Target-Faser wurde erstmalig 1961 von Engel (107) beschrieben. Sie ist eine in der Folge von Denervation auftretende zentrale zytologische Veränderung an der Quergestreiften Muskelfaser. Am Querschnitt erscheint sie in Zonen angeordnet und von schießscheibenartigem Aussehen. Von letzterem wurde der Name abgeleitet. Die typische Target-Faser ist immer ein diagnostischer Hinweis auf einen Denervationsprozess.

Die histo-zytochemischen Untersuchungen von Engel (107, 108) ergaben, daß die Target-Fasern im Querschnitt aus 3 Zonen aufgebaut sind. Vom Zentrum gegen die Faserperipherie unterscheidet man Zone 1, 2 und 3. Zone 1 besteht aus einer gleichmässig anisotropischen Struktur, in der keine Aktivitäten von Myofibrillärer ATP-ase, mitochondrial-oxidativen und sarkoplasmatischen Enzymen nachgeiesen werden können. Glykogen läßt sich nicht darstellen. In Zone 2 werden Myofibrillen in verminderter Dichte und mit ungeordneter Querstreifung beobachtet. Die Aktivitäten von myofibrillärer ATP-ase, oxidativen und glykolytischen Enzymen und die Glykogenreaktion sind meist vermehrt. Die Zone 3 verhält sich histochemisch normal. Engel (107) konnte weiters nachweisen, daß Target-Fasern meist in Typ-I-

Fasern auftreten. Interessanterweise betreffen die Target-Fasern immer Muskelfasern, deren Kaliber noch normal sind. Es wird daher angenommen, dass sie eine frühe Reaktion der Muskelfasern gegenüber der Denervation darstellen.

In einer Übersichtstabelle sind die elektronenmikroskopischen und histochemischen Befunde der Target-Fasern zusammen mit den bisherigen enzym-histochemischen Beobachtungen von Engel (108) vergleichend dargestellt (Tabelle 1).

98 M. Tomonaga und E. Sluga: (324)

Tabelle 1. *Histochemie und Ultrastruktur der Target-Faser*

	Zone		
	I	II	III
Histochemie			
Oxydative Enzyme	−	+/±	normal
Sarkoplasmatische Enzyme	−	+/±	normal
Myofibrillenenzyme	−	+	normal
Glykogen	−	+	normal
Saure Mucopolysaccharide	−	−	normal (−)
RNA-Reaktion	−	+/−	normal (−)
Eiweiß	+	±	normal
Lipid	±	−	normal
Ultrastruktur			
Myofilamente	Zopf-formation	ungeordnet	fast normal
Z-Streifen	−	fragmentiert	normal
Mitochondrien	−	teilweise vermehrt	normal
Sarkoplasmatisches Reticulum	−	disorganisiert	teilweise erweitert
Glykogengranula	±	vermehrt	normal
Ribosomen	−	vermehrt	teilweise vermehrt

+ = vermehrt, ± = vermindert, − = negativ.

Man kann zerstreute degenerierte Muskelfasern sehen (Lawyer und Netsky, 200; Gross, 146; Pearce und Harriman, 262) und mit Hilfe des Elektronenmikroskops kann man andere Veränderungen in den Muskelfasern entdecken (Afifi et al., 4; de Recondo, et al., 90; Shafiq et al., 293; Woolf et al., 355) Man weiß nicht, in welcher Relation diese myopathischen Veränderungen

zu dem stehen, was allgemein als neurogener Prozess anerkannt ist. Eine mögliche Erklärung wäre Überarbeitungsstress bei geschwächten Muskeln (Bennet und Knowlton, 18) mit nachfolgender Degeneration von einigen der gestressten Muskelfasern (Drachmann et al., 93). Dauernde starke Denervation artet in Fibrose und Funktionsverlust der Muskelfaser aus, was letztlich ein myopathischer Prozess ist (Pearce und Harriman, 262). Man erinnere sich an die experimentelle Ischiasdurchtrennung bei der Katze, die zu myopathischen Veränderungen im denervierten Muskel führt (Adams et al., 2).

5. Meningen, Gehirn, Rückenmark

Die Meningen sind gewöhnlich normal außer einer Tendenz zu lymphozytärer Infiltration in Fällen, die mit einem Karzinom verbunden sind (Norris et al., 241) oder die nach Enzephalitis vorkommen. Die Blutgefässe zeigen keine Auffälligkeit außer den üblichen arteriosklerotischen Altersveränderungen. Das Gehirn ist gewöhnlich normal, obwohl mikroskopisch im Motorkortex manchmal Degenerationen von Betzzellen vom selben Typ wie in den spinalen Vorderhornzellen zu sehen sind (Lawyer und Netsky, 200). Die ventralen und dorsalen Trakte des Rückenmarks sind normal. Sind die lateralen Trakte signifikant demyelinisiert oder mit Gliosis durchsetzt, so stellt sich die Frage eher nach ALS als nach PSM. Wie man es eigentlich bei einer Motoneuronerkrankung erwarten würde, sind die dorsalen Wurzelganglien nicht befallen.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Hauptbefunde der PSM auch in der ALS gefunden werden, und daß die wichtigsten neuropathologischen Differenzen eher qualitativ als quantitativ sind, abgesehen von den zerebralen Schädigungen in der ALS.

6. Neuro- und Muskelpathologie der Werdnig-Hoffmann-Krankheit

Histologisch hat man bei den malignen Formen weit über die nukleäre, spinale und bulbäre Atrophie hinaus auch Ganglienzelldegenerationen im Thalamus und in den Stammganglien, ja in der Hirnrinde gefunden, die als Nebenlokalisation anzusehen sind, klinisch aber meist nicht in Erscheinung treten (Erbslöh, 111).

Psychisch sind die Kinder eher aufgeweckt.
Der embryonale Beginn der nukleären Atrophie, die frühestens nach der 26. Schwangerschaftswoche einsetzt, spiegelt sich auch in einer mangelhaften postnatalen Entwicklung der Skelettmuskulatur wider, die mit ganzen Bündeln nicht an der postnatalen Dickenzunahme des innervierten Muskels teilnimmt. So kommt es zu dem nur für die W-H-K charakteristischen histopathologischen Muster der Bündelatrophie (faszikuläre Atrophie). Bereits nach 4 Lebenswochen treten dann in den verschont gebliebenen Faszikeln deutliche Zeichen einer unphysiologisch raschen Dickenzunahme der Muskelfasern mit Vergrößerung der Territorien der persistierenden motorischen Einheiten in Erscheinung. Zahlreiche Faszikeln mit Globalatrophien können jetzt bereits zu sehen sein.
Shafiq et al. (293) erwähnte den ausgedehnten Verlust der Filamente in den Myofibrillen. Die Filamente in den Myofibrillen wirkten abgenutzt und das Z-Band fiel durch seine unregelmässige Dichte auf (Sliwowski, 299).
Die Plasmamembran war immer intakt. In einigen Fasern wurde eine Hypertrophie der T-Tubuli und des Sarkoplasmatischen Retikulums bemerkt. Hausmanova-Petrusewicz et al. (161) machten auf die Annäherung der Myofibrillen aufmerksam, wobei sich die interfibrillären Räume ausdehnten. Filamente, die in ihrer Dichte dem Z-Band glichen, dehnten sich über das ganze Sarkomer oder ein Teil desselben aus. Das sarkoplasmatische Retikulum war dilatiert und die Mitochondrien geschwollen. Trevor-Hughes und Brownell (325) beobachteten eine 10- bis 20-fache Verkleinerung der Muskelfasern und eine Reduktion der Anzahl der Myofilamente, die jedoch in ihrer natürlichen Anordnung erhalten geblieben waren.
Die in Falten aufgeworfene Basalmembran deutet darauf hin, wie die Muskelfaser geschrumpft ist. Van Haelst (332) zog die Aufmerksamkeit auf die große Anzahl von Satelittenzellen. Roy et al. (287) zeigten die Homogenisation der Myofilamente, das fokale Wachstum des dilatierten sarkoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien und auch tubuläre Einschlüsse mit Granula. Glykogen vom β-Typ kommt reichlich vor und zwar unter der Plasmamembran von normalen und atrophischen Fasern wie auch zwischen und innerhalb der Myofibrillen. Der Golgi Apparat ist

sogar in atrophischen Fasern gut entwickelt. Die Endplatten und Muskelspindeln sind erhalten.

7. Befall des sensorischen Systems in der W-H-K

Die Möglichkeit des Befalls des sensorischen Systems in der W-H-K ist nicht allgemein bekannt. Die meisten Untersuchungen deckten bisher keine sensorischen Abnormalitäten auf (Brandt, 36; Byers und Banker, 51; Dubowitz, 93; Munsat et al., 237).
In einigen Fällen jedoch wurden Pathologische Veränderungen beschrieben. De Ajuriaguerra et al. (84), Radermecker (273) beobachteten Schäden an sensorischen Ganglien und auffallende Myelinblässe an den Hintersträngen.
A. Marshall und L.W. Duchen (214) fanden in 6 von 9 Fällen einen sensorischen Befall vor, was um so überraschender ist, da Berichte darüber eine Rarität sind. Die 9 Fälle wurden nicht etwa speziell ausgesucht und waren auch nicht untereinander verwandt. In all diesen Fällen waren die charakteristischen Befunde der PSM vorhanden; die Pathologie des peripheren Neurons und der Skelettmuskeln. Es gibt aber keinen Anlaß zu glauben, daß die sensorische Beteiligung an pathologischen Veränderungen die Diagnose ungültig macht. Die sensorischen Ganglienzellen degenerierten zu Nageott-Noduli und in den Hintersträngen war ein deutlicher partieller Myelinverlust zu sehen, und zwar besonders im lumbalen Markteil. Obwohl in sporadischen und familiären Erkrankungen des Motoneurons klinische und pathologische Veränderungen des sensorischen Systems bekannt sind (Engel et al., 106), funktionieren die sensorischen Leitungen in den meisten Fällen von adulten Motoneuron-Erkrankungen. Der sensorisch pathologische Befund war stärker ausgeprägt bei jenen, die länger überlebten (Alter: 5 Monate bis 10 Jahre). In der gleichen Untersuchungsserie wurde auch das Zwerchfell eingehend geprüft. Gemäß der Literatur ist dieser Muskel gewöhnlich nicht angegriffen in der W-H-K. Die Histologie ergab in 4 von 5 Fällen klare Anzeichen für partielle Denervation.

Die Frage, ob bei der W-H-K die Muskelspindeln befallen werden, ist schwer abzuschätzen. Cazzato und Walton (60) berichteten

in einer detaillierten und quantitativen Studie über dieses Problem und fanden eine Atrophie der intrafusalen Fasern vor sowie eine geringe Kapselverdickung. Abnormale Spindeln wurden nur in solchen Faszikeln gefunden, die aus stark atrophischen extrafusalen Fasern bestanden. Swash und Fox (311) fanden in ihrer Studie über 172 Muskelspindeln von 2 obduzierten Fällen, daß die intrafusalen Fasern gegen die Atrophie resistenter waren als die extrafusalen Fasern.
A. Marshall (214) berichtet, daß in jüngeren Fällen die Spindeln der oberen und unteren Gliedmassen normal erschienen, wogegen in älteren Fällen die Spindeln in Arm- und Genickmuskulatur normal waren und nur in stark atrophierten Beinmuskeln einige Spindeln verdickte Kapseln aufwiesen und schließlich wurden nur in einem Fall verkleinerte intrafusale Fasern vorgefunden.

Die Degeneration im sensorischen Ganglion läßt es möglich erscheinen, daß die Muskelspindeln in ihren Afferenzen und Efferenzen unterbrochen werden. Möglicherweise kommt die Degeneration des sensorischen Neurons häufiger in der W-H-K vor, als bisher angenommen wurde. Aber sie scheint weniger ernst zu sein und sie entwickelt sich viel langsamer als jene des Motoneurons.

8. EMG- und histologische Aspekte bei der Unterscheidung der W-H-K von der W-K-W-K

Elektromyographisch ist die Frühdiagnose nicht ganz so einfach, da Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen als spontane Denervationszeichen erst nach 3 Monaten häufiger zu finden sind und am Anfang lediglich die verlängerte Dauer der Einzelpotentiale entladender motorischer Einheiten die chronische neurogene Atrophie anzeigt (Erbslöh, 111). Ein besonders wichtiger Punkt ist, daß sich bei der früh-infantilen W-H-K keine Faszikulationen finden, auch nicht elektromyographisch, daß statt dessen aber eine spontane rhythmische Aktivierung motorischer Einheiten mit ihren verbreiterten Potentialen regelmäßig vorkommt, auch im Schlaf, d.h. in vollständiger motorischer Ruhe. Beim protrahierten Verlauf sind dann die Einheitspotentiale nicht nur der Dauer, sondern auch der Ampli-

tude nach erheblich vergrößert, deutlich rarefiziert und in der Nachbarschaft findet sich die übliche Denervations-Spontanaktivität.

Es erhebt sich die Frage, was denn der wirkliche und bedeutende Unterschied zwischen den Syndromen der W-H-K und W-K-W-K ist (Hausmanova-Petrusewicz et al., 162).
Es werden Enzyme - besonders CPK - als bedeutsam erachtet, um die Dystrophie abzugrenzen i.B. vom Typ Duchenne.
Es wurde jedoch schon vor einiger Zeit - einschließlich durch die Warschauer Gruppe - auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß der Enzymspiegel bei der W-K-W-K-Form ansteigt. Obwohl dieser Spiegel immer unter jenem von Duchenne's Dystrophie liegt, ist er nicht selten höher als in anderen Formen von Dystrophie.
Aus dem Vergleich der elektromyographischen Aspekte von verschiedenen Atrophieformen lassen sich folgende Schlüsse ziehen:
Im Gegensatz zu den Ansichten einiger Autoren sind die spontanen Potentiale vom Fibrillationstyp und der positiven Denervationswellen in der W-H-K viel weniger häufig als in den langsam fortschreitenden Atrophien. Das gleiche gilt für die Faszikulationen.
Aber das rhythmische spontane Feuern der Motorischen Einheit ist ein besonderes Merkmal der W-H-Form. Buchthal (47) machte zuerst darauf aufmerksam.
Mit Fortschreiten der Krankheit werden die normalen Potentiale immer seltener und verschwinden schließlich.
In der W-K-W-K wie auch in der intermediären langsamen Form der spinalen Atrophie kommen spontane Potentiale häufiger vor.
Ein besonders charakteristisches Merkmal bilden die pseudomyotonischen Impulssalven, die in allen lang dauernden chronischen Denervationen vorkommen.
Die Leitungsgeschwindigkeit im motorischen Nerven ist in der PSM normal. Durch die Histopathologie läßt sich die starke axonale Degeneration und der umfangreiche Verlust an myelinisierten Fasern feststellen. Demzufolge müßten genug schnell leitende dicke Fasern übrig bleiben. Wahrscheinlich sind die dünnen regenerierenden Fasern für die Verlangsamung der minimalen Leitungsgeschwindigkeit verantwortlich. In schwereren

Fällen war die Leitungsgeschwindigkeit homogen, d.h. sie entsprach der normalen maximalen Leitungsgeschwindigkeit, da die Differenz zwischen Minimum und Maximum Null war. Einige Autoren bemerkten jedoch, daß die motorische Leitungsgeschwindigkeit in der W-H-K verlangsamt sein kann. Untersuchungen an Kleinkindern zeigten, daß sich die anfänglich geringere Leitungsgeschwindigkeit mit der Zeit normalisierte. Daraus läßt sich schließen, daß bei Kindern mit kongenitaler W-H-K die Myelinisierung der motorischen Fasern weniger weit fortgeschritten ist. Dies würde sich in der Morphologie der Nerven widerspiegeln: nämlich in der großen Anzahl nicht myelinisierter Fasern, oder solcher Fasern, die noch keine Myelinhülle erhalten haben.

Es ist erstaunlich, daß in der akuten W-H-Form die Umrisse der atrophischen Fasern im Lichtmikroskop ungewöhnlich glatt und zirkulär umrandet sind, besonders bei den jüngsten Kindern (Fidzianska, 115). In einigen von ihnen war der Nukleus zentral gelegen. In solchem elektronenmikroskopisch untersuchten Muskelgewebe läßt sich folgendes feststellen:

1. Fasern mit normalem Durchmesser, die entweder völlig unverändert sind oder die degenerierte Myofibrillen aufweisen, die unterbrochen und verengert sind und weite interfibrilläre Zwischenräume erkennen lassen.

2. Sehr kleine Zellen (3 - 8µ) mit einem großen zentralen Nukleus. Sie enthalten dünne Filamente, zahlreiche normale Mitochondrien, das sarkoplasmatische Retikulum, den gut entwickelten Golgiapparat und viele Glykogengranula. Sowohl Basalmembran und Zellmembran weisen keine Veränderungen auf und sie liegen so eng aneinander, daß die Zelle im Durchmesser wahrscheinlich nicht geschrumpft zu sein scheint. Wenn die Biopsie in der W-H-K nach einem oder anderthalb Jahren wiederholt wurde, konnte man folgendes erkennen:
Ein Verlust an Filamenten, Vakuolisierung des sarkoplasmatischen Retikulums, Einstülpungen der Basalmembran, was höchst wahrscheinlich aus der Zellverkleinerung resultierte.

3. Die dritte Art von Zellen, die in der W-H-K gesehen wurde,

besteht aus 2 bis 4 Muskelzellen, die unter der selben Basalmembran liegen und durch enge interzelluläre Räume getrennt sind. Das Zytoplasma enthält verschiedene Mengen von Filamenten und Myofibrillen und zeigt verschiedene Grade der Zerstörung je nach Dauer der Krankheit.

Zusammenfassend lassen sich zwei Arten von ultrastrukturellen Veränderungen in der W-H-K erkennen:

a) Das Vorhandensein von unreif erscheinenden Zellen, welche zahlreiche Satelittenzellen und eine myotubulär ähnliche Form haben.

b) Progressive degenerative Veränderungen von allmählich sich steigernder Intensität.

Letzteres wird ziemlich häufig beschrieben. Diese Daten scheinen darauf hinzuweisen, daß die Schädigung in der W-H-K im fötalen Leben vorkommt und daß die Myogenese mindestens in einigen Zellen stagniert.
Die Ultrastruktur der Zellen in der W-K-W-Form ist ganz verschieden von jener, wie sie in der W-H-K beschrieben ist. In der W-K-W-Form kann man Haufen von 3 bis 8 Kernen in kleinen Muskelzellen sehen, deren Membran in zahlreiche Falten geworfen ist. Die Denervation entwickelt sich in der W-H-K wahrscheinlich während der Myogenese, während in der W-K-W-Form reife Muskelzellen angegriffen werden. Wahrscheinlich ist es dieser fötale Charakter der Schädigungen in der W-H-K, was die Kleinkinder lebensunfähig macht.

9. Pathologie der ALS

Lokalisation der pathologischen Veränderungen:

Im Rückenmark manifestiert sich die Sklerose mit Schrumpfung des antero-lateralen Traktes, was im Kontrast zur normalen Erscheinung des Hinterstranges steht (Bonduelle, 26). Die mikroskopisch erkennbaren Schäden sind aus zwei wesentlichen Elementen zusammengesetzt:

a) Schwere und progressive Degeneration der Vorderhornzellen, die am deutlichsten in der zervikalen Schwellung hervortritt und weniger in lumbosakraler Schwellung;
das übrige Rückenmark ist viel weniger auffällig. In einigen Vorderhornarealen sind gar keine Zellen mehr vorhanden, während in anderen es einer sehr sorgfältigen Prüfung bedarf, um Chromatolyse und sklerotische Schrumpfung zu entdecken. Die Schädigungen sind allgemein umregelmäßig verteilt und haben keine Beziehung zu Territorien von Blutgefässen.

b) Die Degeneration des gekreuzten und direkten pyramidalen Traktes variiert in ihren Ausmassen mit der befallenen Region. Die Sklerose dehnt sich jenseits der gekreuzten Pyramidenbahnen aus, ergreift die Vorderhörner, geht am Rand der Hinterhörner entlang und in das Areal des spinozerebellären Traktes. Die Ernsthaftigkeit der Degeneration des letzteren ist verschieden, aber nie so stark wie in der Pyramidenbahn.

Der spinozerebelläre Trakt kann auch segmental befallen sein mit intakten Segmenten unmittelbar oberhalb und unterhalb der Schädigung.

Das gleiche gilt für den rubrospinalen -, den tectospinalen -, den vestibulospinalen Trakt und für die propriospinalen Fasern des anterolateralen Traktes. Die Hinterstränge dagegen sind allgemein ausgespart.

Histologische Untersuchungen haben gezeigt, daß nicht alle Fasern zur gleichen Zeit ihre Funktion verlieren, sondern daß jede Faser ihren eigenen Degenerationsprozess durchmacht. Es können echte Mikrolakunen von Myelomalazie beobachtet werden. Im allgemeinen degeneriert die Pyramidenbahn schneller im Zentrum als in der Peripherie, da dort die Aktivität der Makrophagen besonders auffällt.

Die Hirnnervenkerne zeigen ähnliche Veränderungen wie die Motoneurone des Vorderhorns. Gewöhnlich ist der Hirnnervenkern des Hypoglossus befallen. Chromatolyse wurde oft in Neuronen des XI. Hirnnervenkerns gesehen. Der dorsomediale Nukleus

des Vagus ist häufiger angegriffen als der Nukleus ambiguus oder der motorische Kern des V. Hirnnerven. Schädigungen des VII. Nukleus beschränken sich im allgemeinen auf isolierte Zellgruppen. Die sensorischen Kerne der Hirnnerven zeigen oft Chromatolyse, die so ernsthaft ausgebildet ist wie in den motorischen Kernen, nur daß sie keine klinischen Wirkungen machen. Die Nuklei des Oculomotorius sind im allgemeinen ausgenommen. Die Pyramidenbahn ist im ganzen Hirnstamm befallen, aber die stärksten Degenerationen befinden sich im medullären Teil der Pyramide. Die pyramidale Degeneration kann sich segmental ausbilden und dabei ganz auf die Medulla oblongata beschränkt sein, während Pedunkulus und Pons völlig normal sein können. Die Degeneration der Pyramidenbahn in der Medulla ist oft mit einem ebenso starken Schaden in der Formatio reticularis lateralis verbunden.

Pyramidale Degeneration kommt in der capsula interna vor und zwar hauptsächlich im posterioren Anteil. Zerstreute Schäden können in verschiedenen Nuklei der subthalamischen grauen Substanz gefunden werden, besonders in der substantia nigra, wo der neuronale Melaningehalt abnimmt und es einen mässigen Zellschwund gibt. Unauffällige, mehr oder weniger spezifische Schädigungen können auch im Globus pallidus vorkommen.

Cortikale Schädigungen wurden schon von Pierre Marie (213) im Lobus frontalis beschrieben. Sie wurden entweder als Folgeerscheinung der ascendierenden Degeneration verstanden oder als primäre Schädigung der grauen Hirnsubstanz. Meistens kommen sie frontal oder präzentral vor, manchmal kann man sie makroskopisch erkennen und sie können den ganzen Cortex befallen oder in den Roland-Arealen lokalisiert sein. In der Mehrheit der Fälle findet ein diffuser corticaler Neuronenverlust statt. Manchmal ist er durch die Gliaproliferation maskiert. In der Tiefe sind die III. und V. corticale Schicht selektiv mit Nissl's atrophischer Sklerose und mit Lipo-Pigment enthaltender Atrophie befallen.

In der Interpretation dieser variablen, diffusen und unsteten Schädigungen ist ein Punkt definiert: Der supracapsuläre Befall des motorischen Traktes ist nicht die essentielle Schä-

digung in der Charcot Krankheit. Diese Schlußfolgerung wird unterstützt durch den segmentalen Charakter des Pyramidenbahnschadens. Zu dieser wesentlichen Charakteristik der motorischen Nervenbahnläsion fügen Bertrand und van Bogaert (21) die sehr wichtige histo-pathogenetische Tatsache hinzu, daß sie die Merkmale einer transneuronalen Degeneration hat.

10. Alzheimers Neurofibrillenhaufen in der Guam-ALS

Man glaubte, die Fälle in Guam seien identisch mit der klassischen ALS, bis Malamud (210) Alzheimers Neurofibrillenveränderungen in den pigmentierten Neuronen der Substantia nigra und des Brückendaches nachwies. In allen 22 Fällen, über die Malamud et al. (210) berichteten, wurde zusätzlich zu den typischen Schädigungen der ALS ein Gewirr von Neurofibrillen gefunden. Die Predilektionsstellen und das Auftreten dieser Neurofibrillenhaufen variierte von einem Fall zum andern. Sie wurden an folgenden Stellen gesehen: Cortex (besonders im orbitalen Gyrus und im Amonshorn), verschiedene hypothalamische Kerne, einige der Basalganglien, Substantia innominata, Substantia nigra, Locus Coeruleus, Formatio reticularis, gewisse Hirnnervenkerne im Hirnstamm, der Nukleus dentatus des Kleinhirns und der Nukleus reticularis des Rückenmarks. Dieses Verteilungsmuster wurde bald als charakteristisch angesehen, aber die Autoren beobachteten auch gelegentliche Haufen in einigen für die klassische ALS typischen Arealen: Betz Zellen, gewisse motorische Hirnnervenkerne und Vorderhornzellen. In diesem Stadium der Nachforschungen wurde der Einwand erhoben, daß die Neurofibrillen-Haufen in den konventionellen Studien übersehen worden sind. In 87 Autopsie-Fällen wurde daraufhin nachgeforscht, aber in den Vorderhörnern wurde keine neurofibrilläre Degeneration gefunden. In anderen Arealen des Gehirns waren Anzahl und Verteilung der Haufen hinsichtlich des Patientenalters normal. Das Vorkommen der neurofibrillären Degeneration ist charakteristisch für den Guam-Typ der ALS, dem es die pathologische Spezifität verleiht.

11. Zelleinschlüsse bei ALS

Bunina (50) beobachtete bei der ALS eosinophile Einschlüsse in den Vorderhornzellen, die sie der Infektion eines neurotropen Virus zuschrieb. Hirano (173) studierte diese Einschlüsse mit dem Elektronenmikroskop und stellte fest, daß sie oft in der ALS vom klassischen und vom Guam-Typ gefunden wurden und daß sie nicht als spezifische für irgendeine Form der ALS gelten können.

Takahashi (314) et al. untersuchten eine Patientin, die 45-jährig an ALS erkrankte und 1 1/2 Jahre später an Asphyxie starb. Das Vererbungsmuster in dieser Familie war autosomal dominant. Die in den übrig gebliebenen Nervenzellen gefundenen Einschlüsse bestanden aus hyalinem Material und waren manchmal in einen Kern mit umliegendem Hof aufgeteilt. Einschlüsse dieser Art werden als pathologische Charakteristika der hereditären ALS zusammen mit der Degeneration der Hintersäule oder des spinozerebellären Traktes angesehen (Hirano et al., 171 ; Metcalf et al., 222) . Hirano et al. (171) zeigten, daß die Einschlußkörper der hereditären ALS manchmal in Axonen gefunden wurden.

Die histochemische Untersuchung ergab, daß im vorliegenden Fall die Kerne der Einschlüsse negativ auf Neutralfett, aber stark positiv auf die allgemeinen Lipidtests reagierten. Die Phospholipidtests und der Sphingomyelintest fielen positiv aus. Die Kerne reagierten auch stark positiv auf die RNA-Tests und andere Proteintests, was auf deren Protein-, Lipid- und Sphingomyelingehalt deutet. Die Einschlüsse ähnelten den Lewy-Körperchen bei Parkinsonismus, die aromatische Aminosäuren enthaltende Proteine (Bethlem et al., 22) und Sphingomyelin (den Hartog Jager, 89) aufwiesen.

Duffy und Tennyson (102) untersuchten elektronenmikroskopisch verschiedene Formen von Lewy-Körperchen bei Parkinsonismus. Einige bestanden aus einem Kern mit ringähnlichem Material ohne laminäre Struktur und aus einem Hof, den radiär angeordnete Filamente bildeten. Andere Einschlüsse hatten einen multilaminären Kern aus homogenen granulären Massen. Obwohl die Einschlußkör-

perchen im vorliegenden Fall den Lewy-Körperchen vom relativ einfachen Typ glichen, hatten die Kerne keine Ringe. Sie setzten sich aus Filamenten und granulären Strukturen von gleicher Größe wie die Filamente zusammen, wodurch sie sich etwas von den Lewy-Körperchen unterscheiden.

Das Elektronenmikroskop enthüllte eine deutliche Hyperplasie und Verdrehung der Neurofilamente in den geschwollenen Axonen der Vorderhornzellen. Ähnliche Strukturen wurden von Carpenter (56) in geschwollenen Axonen der sporadischen MNK beobachtet, so daß diese Veränderungen nicht notwendig ein Charakteristikum der hereditären ALS darstellen. Der vorliegende Fall enthielt auch in der Mitte von vergrößerten Neurofilamenten oder in geschwollenen Axonen Aggregationen aus granulären oder vesikulärem Material (Durchmesser: 500 - 1000 Angström). Einige hatten dichte zentrale Teile und klare periphere Höfe und glichen voll ausgereiften Einschlüssen. Diese Axonveränderungen können mit jenen in den Zellen eng verwandt gewesen sein. Diese Untersuchung zeigt, daß Parkinsonismus und hereditäre ALS ähnliche Einschlußkörper haben und daß sich die hereditäre ALS pathologisch von der sporadischen ALS unterscheidet.

Nelson et al. (238) fanden in einem Fall von juveniler sporadischer ALS Einschlüsse, die sich mindestens teilweise aus RNA und Protein zusammensetzten. Berry et al. (20) betrachteten diese Massen als Nukleoprotein auf Grund licht- und elektronenmikroskopischer Beobachtung. Die chemische Zusammensetzung dieser Einschlüsse und ihre Ähnlichkeit und räumliche Beziehung zur Nissl-Substanz - besonders in den Motoneuronen - deuten auf ihre Herkunft von der Nissl-Substanz.

Die Einzelheiten über die Pathogenese der Einschlüsse, die Spezifität der Veränderung und ihre ätiologische Bedeutung bedürfen weiterer Nachforschungen.

12. Muskeln und periphere Nerven

Das periphere Neuron weist ebenso schwerwiegende Schädigungen auf wie die Neurone der Pyramidenbahn (Bonduelle, 26). In den

peripheren Nerven finden sich auch Veränderungen vom atrophischen Typ, die ganz verschieden sind im Vergleich zu jenen bei Polyneuritis. Die distalen Muskeln zeigen Merkmale der neurogenen Atrophie und zwar besonders beträchtliche Gruppen atrophischer Fasern mit abgewinkelten Konturen, eine beträchtliche Anzahl randständiger Kerne und eine sehr lange bestehende Querstreifung. Benachbarte Muskelfasern können abnormal erscheinen und haben manchmal das Aussehen von Target-Fasern, die in Beziehung zur sekundären Reinnervation stehen, wie sie allgemein in langsam fortschreitenden neurogenen Atrophien gefunden werden. Histochemische Enzymstudien zeigten ähnliche Aktivitätsmuster in einer beträchtlichen Anzahl von benachbarten nicht atrophischen Fasern (Type Grouping von Karpati und Engel, 187).

Ein charakteristisches Merkmal ist der letztlich lange dauernde konkurrierende Prozess von Denervation und kollateraler Regeneration. Die Regeneration der motorischen Nervenendigungen verursacht Faszikulationen und die Bildung von abnorm erhöhten motorischen Einheitspotentialen. Die Untersuchungen über die Ultrastruktur von Muskelbiopsien in ALS zeigte, daß die Schädigungen gleich jenen anderer neurogener Atrophien war und keine spezifischen Veränderungen vorhanden waren. Es wurden verschiedene Typen von Disorganisation der Myofilamente gesehen, wie sie auch in anderen Muskelkrankheiten vom dystrophischen, entzündlichen oder toxischen Ursprung vorkommen.

Atrophie der dicken und dünnen Nervenfasern:

Was direkte Untersuchungen zum Prozessverlauf auf spinaler Ebene betrifft, so fanden Wohlfart und Swank (348) bei ALS eine bevorzugte Atrophie der dicksten Nervenfasern in der motorischen Vorderwurzel. Bekanntlich besitzen diese Fasern die höchste Leitungsgeschwindigkeit und innervieren motorische Einheiten des Typ 2, wie sie vorwiegend z.B. den M. gastrocnemius aufbauen (Wuerker et al., 356). Nach indirekten Messungen (Hennemann et al. 165) entspringen diese Axone den größten spinalen Vorderhornzellen. Sie liegen gemäß ersten histologisch-histochemischen Untersuchungen (Fernandez, Campa und Engel, 114) lateral vom Austritt der motorischen Vorderwurzel und besitzen eine hohe

Phosphorylase- und eine niedrige Succinodehydrogenase-Aktivität im Gegensatz zu medial liegenden kleinen Neuronen, die sich histochemisch umgekehrt verhalten (Heene, 163).

Primär denervierte Muskelfasern vom Typ 1 werden durch Axonkollateralen vom Typ 2 reinnerviert. Dieser Vorgang ist - wie experimentell gezeigt wurde (Romanul et al., 282; Dubowitz, 97; Karpati und Engel, 186; Guth et al., 152; Buller et al., 49; Robbins et al., 278; Prewitt und Salafsky, 269) - mit der Umwandlung des Fasertyps - in diesem Fall zu Typ 2 - verbunden. Auf spinales Niveau "projiziert" bedeutet die numerische Reduktion von Typ 1-Muskelfasern eine Prädilektion der entsprechenden Motoneurone in den frühen Stadien des Prozesses. Die Reinnervationsvorgängehingegen weisen auf ein höheres Reparationsvermögen von Typ 2-Motoneuronen hin. Gewisse Parallelen bestehen hier zu Untersuchungen (Guth et al., 152), die gezeigt haben, daß bei experimenteller Kreuz-Innervation von Typ 1 (roten) und Typ 2 (weißen) Muskeln eine stärkere Umwandlung von Typ 1 zu Typ 2-Fasern stattfindet als umgekehrt.

13. Liquor Untersuchungen

Abgesehen von der Erhöhung des Gesamteiweisses wird der Liquor als normal angesehen. In 50 % von M.Bonduelle's (26) Patienten war der Gesamtproteinspiegel nach Sicard's Methode zwischen 0,30 und 0,40 g‰ und manchmal erreichte er auch 0,50g‰ (normal: 0,25 - 0,30g‰). Castaigne et al. (57) wendeten modernere Techniken an (Lowry's Methode) und bestätigten den Anstieg des Gesamtproteinspiegels. Sie studierten 4 Patientengruppen:

- 124 Fälle mit ALS
- 74 Patienten ohne Erkrankung des Nervensystems
- 62 Fälle mit Multipler Sklerose
- 30 Patienten mit degenerativen neurologischen Erkrankungen (M. Alzheimer, Hereditäre spinozerebelläre Degeneration und Huntington Chorea)

In den Fällen der ALS war der mittlere Liquorproteingehalt höher als bei den 74 Gesunden (50,8 bzw. 41,4mg%). Aber er unter-

schied sich nicht von jenem der 4. Gruppe (52,2 mg%) oder der 3. Gruppe (52,2 mg%).
43 der 124 ALS-Patienten (34,7 %) hatten einen höheren Proteinspiegel als die obere Normgrenze (55,4 mg%) und nur ein Patient lag unter der unteren Normgrenze (27,4 mg%).

Castaigne et al. (57) fanden auch in 8 % eine Erhöhung des γ-Globulins im Liquor heraus (Zink-Sulfat-Methode) und in 29,4 % der Fälle mit Hilfe der Elektrophorese. Sie erkannten, daß es nie der oligoclonale Typ wie in immunpathologischen Fällen (z.B. M.S.) war, und daß es wenigstens teilweise von dem verzögerten Vorwärtskommen gewisser β-Globuline herrührt. Die Konzentration an Mukoproteinen im Liquor war in 32,3 % der Patienten abnormal erhöht (Winzler's Methode). In MS wird das nicht gefunden aber in degenerativen Krankheiten kommt das vor und gibt Klarheit über die Destruktion des Nervengewebes.

Die Resultate der konventionellen Laboratoriumsteste von Blut und anderen Körperflüssigkeiten sind normal außer bei Patienten der terminalen Phase. Sie besitzen also keinen klinischen Wert. Die wenigen abnormen Befunde, die im Laufe ausgedehnter Untersuchungen gefunden wurden, sind nur für die Forschung interessant.

Festtsäuren der Liquorlipide: (Tabellen 2 und 3)

Wahrscheinlich sind die Liquorproteine wegen ihrer relativ leichten analytischen Fassbarkeit bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Im Vergleich dazu nehmen sich die wenigen Studien über Lipide des Liquors bescheiden aus. Dies mag insofern überraschen, als wir es bei den demyelinisierenden Prozessen mehr mit einem Problem des Abbaus der Lipide als der Proteine zu tun haben.

Die Untersuchungen von Seidel et al. (292) gingen von der Vorstellung aus, daß in bestimmten Stadien des paraventrikulären Myelinzerfalls definierte Ab- und Umbauprodukte der Lipide in den Liquor übertreten, und damit analytisch zugänglich werden könnten. Hierbei handelt es sich nach dem bekannten Schema von Rossiter (285)

neben freien Fettsäuren vor allem um Cholesterinester und Neutralfette, wobei die Fettsäurekomponenten aus der Spaltung von Cerebrosiden, Sphingomyelinen, Kephalinen und Lecithinen stammen. Daß der Myelinabbau innerhalb der weißen Substanz des ZNS dem sogenannten Rossiter-Schema folgt, das ursprünglich für den experimentell geschädigten peripheren Nerven von Versuchstieren konzipiert wurde, konnte von verschiedenen Autoren auch für das menschliche Gehirn bestätigt werden (Cumings, 75 ; Plum und Hansen., 266 ; Honegger und Wüthrich , 177).

Bei der Betrachtung der Fettsäurekomponenten der Lipidfraktionen der pathologischen Liquores fällt vor allem auf, daß die relativen Anteile stark untereinander abweichen. Es variieren besonders die Myristinsäure und die Docosahexaensäure. Allerdings weisen auch die Palmitinsäure, die Ölsäure und die Linolsäure starke Schwankungen auf. Fast immer wird ein geringerer Anteil der Docohexaensäure durch Vermehrung der Ölsäure, Linolsäure und bestimmter Polysäuren ausgeglichen. Faßt man alle Fettsäurekomponenten in vier Gruppen zusammen, nämlich gesättigte, einfach

Tabelle 2 *Fettsäurenzusammensetzung der 4 Liquorlipidfraktionen Phosphatide, FFS, TGL und ChE von 2 Patienten mit myatrophischer Lateralsklerose, angegeben in Relativprozenten*

Fettsäuren	Gruppe III (Myatrophische Lateralsklerose)							
	Phosphatide		FFS		TGL		ChE	
	1	2	1	2	1	2	1	2[a]
$C_{14:0}$	16,2	45,4	21,2	10,1	13,5	18,2	17,8	11,9
$C_{15:0}$	0,4	0,5	0,4	0,2	0,8	0,4	0,4	0,4
C_{15iso}	2,6	1,6	1,4	3,8	2,3	2,7	2,5	3,8
$C_{16:0}$	8,5	7,0	7,9	8,9	13,7	7,5	6,6	8,8
$C_{17:0}$	2,5	0,6	1,4	3,6	2,2	3,2	2,9	4,2
$C_{18:0}$	4,1	3,2	3,1	5,7	5,6	6,1	5,0	6,1
$C_{20:0}$	1,0	0,3	0,7	1,0	1,1	0,5	0,7	0,7
$C_{22:0}$	0,7	0,2	1,5	0,7	0,2	0,2	0,4	0,5
$C_{23:0}$	4,7	7,7	8,5	3,0	5,7	3,2	4,0	2,9
$C_{24:0}$	6,6	1,6	5,4	4,2	3,7	4,2	5,3	4,8
$C_{14:1}$	1,0	1,0	1,3	1,0	2,3	1,4	1,2	1,4
$C_{16:1}$	5,9	2,5	4,2	6,5	7,0	5,0	5,7	6,7
$C_{18:1}$	12,4	3,3	8,0	14,1	14,0	11,9	16,8	13,5
$C_{24:1}$	0,4	0,1	0,0	0,3	0,7	0,0	0,0	0,0
$C_{14:2}$	1,6	0,6	0,9	1,8	1,5	2,1	1,9	2,8
$C_{16:2}$	0,2	0,4	0,3	0,4	0,3	0,5	0,3	0,4
$C_{18:2}$	6,6	1,6	2,8	9,0	6,2	7,0	8,9	7,7
$C_{18:3}$	3,2	0,7	1,6	4,4	3,8	3,8	4,5	4,5
$C_{20:2}$	1,6	0,9	2,0	4,6	1,9	2,0	1,9	2,4
$C_{20:3}$	2,4	0,5	1,6	1,0	0,8	0,5	1,7	0,6
$C_{20:4}$	4,5	0,7	2,5	7,6	5,3	5,6	6,2	6,6
$C_{22:3}$	0,8	0,6	0,6	1,0	0,4	0,5	0,7	1,0
$C_{22:6}$	12,1	19,0	22,7	7,1	7,1	13,5	4,6	8,3

[a] In der Tabelle entsprechen die Nummern 1 und 2 den beiden Patienten mit myatrophischer Lateralsklerose.

D. Seidel und F. Lindlar (292)

Fettsäuren der Liquorlipide bei demyelinisierenden Erkrankungen 233

Tabelle 3 *Gesättigte Fettsäuren, einfach ungesättigte Fettsäuren (Monoensäuren), zwei- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Polyensäuren), C_{24}-Säuren ($C_{24:0}$ und $C_{24:1}$). Prozentuale Verteilung innerhalb der fraktionierten Lipide normaler und pathologischer Liquores*

	Phosphatide	FFS	TGL	ChE
Normal				
Gesättigte Säuren	50,3	48,1	43,3	46,7
Monoensäuren	17,2	16,9	16,8	19,1
Polyensäuren	28,1	30,2	35,2	29,9
C_{24}-Säuren	4,4	4,8	4,7	4,3
1. MS im akuten Schub				
Gesättigte Säuren	39,5	45,8	39,2	36,9
Monoensäuren	16,8	17,4	13,3	20,9
Polyensäuren	37,2	33,7	43,7	37,0
C_{24}-Säuren	6,5	3,1	3,8	5,2
2. MS im schubfreien Intervall				
Gesättigte Säuren	48,7	45,3	41,4	40,5
Monoensäuren	20,0	19,9	15,4	22,4
Polyensäuren	27,6	30,3	39,4	32,6
C_{24}-Säuren	3,7	4,5	3,8	4,5
3. Myatrophische Lateralsklerose				
Gesättigte Säuren	53,6	41,5	43,6	39,7
Monoensäuren	13,0	17,5	20,8	22,6
Polyensäuren	29,0	36,0	31,3	32,5
C_{24}-Säuren	4,4	5,0	4,3	5,2

ungesättigte, zwei- und mehrfach ungesättigte Fettsäuren und C_{24}-Säuren, so gleichen sich die aufgezeigten Unterschiede weitgehend aus. Beim Vergleich der so zusammengefaßten Fettsäurekomponenten von normalen Liquores mit Liquores von MS-Patienten im akuten Schub stellt sich sogar für die Triglyceride und Cholesterinester in den zwei- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren ein signifikanter Unterschied dar. Beim Verlauf der chronisch verlaufenden MS-Erkrankungen und den beiden Fällen von ALS mit den Normalliquores treten in allen 4 Fraktionen in keiner der so eingeteilten Fettsäurekomponenten signifikante Unterschiede auf. Die Ergebnisse wurden nur an wenigen Proben gewonnen und bedürfen einer Bestätigung an einer größeren Anzahl von Liquores.

14. Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis und des Serums bei der ALS:

Über die Biochemie der ALS ist noch sehr wenig bekannt. Es konnt aber auch ein Teil der von einzelnen Autoren erhobenen Befunde

von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden. Dieser Umstand weist darauf hin, daß die biochemischen Störungen beim Krankheitsbild der ALS äußerst heterogen sind. In der Tabelle 4 (F.Gerstenbrand et.al., 135):

Tabelle 4: *Von verschiedenen Autoren erhobene biochemische Befunde bei Patienten mit ALS*

	Befund	Zahl der Patienten untersucht	Zahl der Patienten gestört	Literatur
Liquor cerebrospinalis	Nicht hämoglobingebundenes *Eisen* erhöht	4	1	Kjellin, 1967
		1	1	Still et al., 1969
	Gesamt-*Aminosäuren* erniedrigt vor allem Glu, Gl-NH_2, Ala, Val, Tyr, Lys und Ileu	20	18	Simanyi et al., 1969
Serum	Aktivität der *Leucinaminopeptidase* erhöht	5	5	Quick et al., 1967
	bei normaler *Amylase*aktivität verstärkte Reaktion auf Neostigmin	3	3	Araki et al., 1967
	erhöhte Aktivität der *GOT* und *GPT*	94	94	Sercl et al., 1967
	gestörte *Glucosetoleranz*:			Steinke et al., 1964
	anormale Reaktion auf Tolbutamid	15	15	
	anormale Insulintoleranz	13	13	Quick, 1967
	Glucosetoleranz wie bei Diabetikern	60% der untersuchten Fälle		Jonasecu, 1964
	normale Glucosetoleranz, aber starker *Pyruvat*anstieg nach Glucosebelastung	36	15	Cumings, 1962
	vermindert ^{131}J-*Triolein*resorption bei normaler ^{131}J-*Ölsäure*resorption	5	5	Quick et al., 1967
	Albumine vermindert, *Globuline* erhöht	—	—	Quick et al. 1967; Bauman, 1962;
	Gesamt.-EW erhöht	125	—	Cumings, 1962 Jonasecu et al., 1961
	verminderte Arginintoleranz	—	—	Poser et al., 1964
	verminderter Gehalt an *Ala*, *Tyr* und *Lys*	20	11	Simanyi et al., 1969

sind die bisher erarbeiteten Ergebnisse, soweit sie Abweichungen von der Norm betreffen, zusammengestellt. In dieser Tabelle wurden allerdings die zahlreichen Arbeiten, in denen die zitierten Befunde nicht bestätigt werden konnten ebensowenig aufgenommen wie einhellige Berichte über Normalwerte.

Gerstenbrand et. al. (135) fander bei 18 von 20 der von ihnen untersuchten Patienten deutliche Abweichungen von der Norm, speziell im Liquor cerebrospinalis, dessen AS-Gehalt signifikant verringert war. Diese Verminderung war vor allem auf Glu, Glu-NH_2, Gly, Ileu, Phe und Lys zurückzuführen. Außerdem waren der Pyruvat- und der α-Ketoglutaratspiegel vermindert, die Aktivitäten der Transaminasen gegenüber den Kontrollen erhöht. Im Serum war bei normaler Gesamt-AS-Konzentration der Gehalt an Asp, Arg und Lys statistisch signifikant verringert, GOT war normal, GPT leicht erhöht.

Aufgrund dieser Befunde ist zunächst festzustellen, daß die Veränderungen in Liquor und Serum nicht parallel gehen. Dieser

Umstand deutet darauf hin, daß es sich um Störungen des Zellstoffwechsels handelt, die nicht ubiquitär sind, sondern lokal auftreten. Allgemein kann zumindest eine partielle Kompensation im Serum relativ leicht stattfinden; das gleiche ist jedoch im ZNS nicht möglich, da die Hirnschrankensysteme eine freie Aufnahme von Nährstoffen wie Glukose und Aminosäuren nicht gestatten. Letztere Behauptung scheint durch den Quotienten.

$$\frac{\text{Konzentration der AS im Serum}}{\text{Konzentration der AS im Liquor}}$$

erhärtet, der für zahlreiche AS bei ALS-Patienten höher als bei Normalpersonen ist, was außer für Glutaminsäure besonders für essentielle AS zutrifft.

Verminderte Glu-Konzentration findet man im ZNS grundsätzlich dann, wenn die Glucoseverwertung der Gehirnzellen in irgend einer Weise gestört ist. Die geringen Konzentrationen der meisten der übrigen AS im Liquor könnten darauf zurückzuführen sein, daß zu wenig Energie zum aktiven Transport der AS vom Serum in das ZNS zur Verfügung steht. Sind die Konzentrationen der AS sehr niedrig, sinkt auch der Umsatz dieser Stoffe, woraus niedrige Werte für Glu-NH_2, das die Hauptmenge des vom ZNS abgegebenen Aminostickstoffs enthält, resultieren. Eine verminderte Resorption von AS könnte zu einer vermehrten Synthese im ZNS selbst Anlaß geben, wodurch der Bedarf an Ketosäuren zusätzlich erhöht ist. Die erhöhte Aktivität der Transaminasen fügt sich in dieses Bild ein.

Die Konzentrationen der AS im Serum sind ebenfalls geringer als bei Gesunden. Ob es sich hierbei um eine primäre Resorptionsstörung aus dem Verdauungstrakt handelt, um einen Defekt der renalen Rückresorption, oder ob andere Ursachen vorliegen, läßt sich nicht sagen. Jedenfalls berichtet Cumings (76), daß bei 6 von 8 der von ihm untersuchten Patienten eine α-Amino-acidurie vorlag. Die hier mitgeteilten Befunde zeigen deutlich, daß bei ALS die neurologischen Erscheinungen mit schwerwiegenden biochemischen Defekten einhergehen. Es ist anzunehmen,

daß eingehende Untersuchungen dieser Abweichungen auch zur Klärung der Ätiologie der Erkrankung beitragen werden.

Zusammenfassung:

1) Bei ALS-Patienten ist der AS-Haushalt im ZNS gestört: Die Konzentration der AS im Liquor, speziell von Glu, Glu-NH_2, Gly, Ileu, Phe und Lys sind vermindert, desgleichen die der α-Ketosäuren BTS und KGS. Die Aktivitäten der Transaminasen GOT und GPT sind erhöht.

2) Eine Korrelation zu Dauer und klinischer Verlaufsform der Erkrankung konnte nicht gefunden werden.

3) Die Störungen werden durch therapeutische Intervention (Laevadenyl, Vitamin E, -B, Testosan, Cortison intrathekal) nicht behoben.

4) Auch im Serum liegt die Konzentration zahlreicher AS an der unteren Grenze der Norm; eine statistisch signifikante Abnahme wurde jedoch nur für Asp, Arg und Lys gefunden. Die Störung des AS-Haushaltes im ZNS spiegelt sich somit im Serum nur in einer sehr beschränkten Weise wider.

In Japan fand man keine spezifisch abnormen Werte im Blut, Urin oder Liquor. Moroji et al. (232) beschrieben, daß das Serum-Kreatinin und Serum-Kreatin entsprechend dem Schweregrad der Krankheit erhöht sei; der Grundumsatz war erhöht, die Urinexkretion der 17-OH-CS und 17-KS war erniedrigt, die β- und π-Fraktionen des Liquorproteins waren beträchtlich angestiegen. Aizawa et al. (5) erwähnten eine verminderte Glucosetoleranz, die mit dem Muskelschwund und der Dysfunktion der Insulinexkretion in Verbindung steht. Reihen-Laborteste machten auf niedrigen Kupfer- und Eisengehalt im Serum aufmerksam, sowie auf erhöhtes Uroporphyrin während dem Fortschreiten der Krankheit, und eine Rückkehr zu normalen Werten, wenn die Krankheit zum Stillstand kam (Kimura et al., 189).

15. Morphologische Befunde bei der chronischen BP

Die morphologischen Befunde der chronischen BP und der bulbären Typen der ALS der Erwachsenen entsprechen jenen der degenerativen Erkrankung der motorischen Kerne (Hassler, 159). Fast alle Neurone der betroffenen Nuclei können zugrunde gehen und werden ersetzt durch astrogliale Proliferation (Colmant, 70).

Die gliale Reaktion im bulbären Kern ist jedoch oft nicht auffällig. Fett und Pigment enthaltende Glia-Zellen können die zerstörten Ganglienzellen ersetzen und seltener findet man Tröpfchen aus Neutralfett. Viele der übrig bleibenden Nervenzellen zeigen degenerative Veränderungen. Akute Reaktionszeichen der Nervenzellen (Schwellung, Chromatolyse, exzentrische Kernlage) werden am meisten in den beteiligten bulbären Kernen der W-H-K gefunden (Thieffry et al., 318).

Nicht so häufig dagegen ist die akute Auflösung der Nervenzellen und das Auftreten der Neuronophagie (Byers und Banker, 51). Gewöhnlich sind chronische degenerative Veränderungen wie Lipodystrophie, Schrumpfung und einfache Atrophie der Neurone vorherrschend. Carpenter (56) beobachtete axonale Schwellung in der Nachbarschaft des Perikaryons von Nervenzellen und zwar besonders im motorischen Kern des Trigeminus, Nukleus ambiguus und dem VII. und XII. Hirnnerven in denen man elektronenmikroskopisch eine große Anzahl von Neurofilamenten sah. Kleinere Anschwellungen waren auch sichtbar und glichen den Effekten von IDPN Vergiftung (β-β-iminodiproprionitrile). Eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse, argyrophile Fasern und Alzheimer's Fibrillenveränderungen kommen in der "klassischen" BP nicht vor.

Die Schädigungen schließen immer den Kern des XII. Hirnnerven ein und oft den N. ambiguus, die Kerne des IX. und X. Hirnnerven, die motorische Wurzel des V. und große Teile des n. facialis ausschließlich dessen erster Ast. Es finden sich jedoch nicht selten mildere Schädigungen außerhalb der bisher genannten Lokalisationen, z.B. im N. praepositus des XII. Hirnnerven, Roller's Nukleus (Guillain et al., 149), Substantia reticularis, Nukleus des Traktus solitarius, Nukleus vestibularis (Bertrand und van Bogaert, 21).

Selbst in klinisch reinen Fällen der progressiven BP lassen sich durch sorgfältige Überprüfung weitere degenerative Veränderungen entdecken, z.B. Schädigung von Neuronen im Halsmark oder distal davon, Schädigungen in der vorderen zentralen Region und sehr häufig die Degeneration der Pyramidenbahn. Die Medulla ist oft nicht angegriffen. In der Pyramidenbahn findet man Demyelinisierung und sehr oft gliale Reaktion und stark vermehrt Neutralfett. Shibasaki (296) analysierte das Faserspektrum in der Höhe der Medulla oblongata bei ALS und fand, daß hauptsächlich Fasern mit großen Durchmesser verloren gegangen waren, während bei Gefässkrankheiten dié dünneren Fasern degenerieren.

Anscheinend gibt es keine Berichte über den Zustand der Hirnnerven in progressiver BP, so daß eine Voraussage über die Veränderungen in den Nervenwurzeln und in den peripheren Nerven auf das, was in der ALS gefunden wurde, Bezug nehmen müßte. Szendroi und Boszik (313) wie auch Wohlfart und Swank (348) berichteten, daß die Fasern mit großem Durchmesser am stärksten angegriffen waren. Die Leitungsgeschwindigkeit in peripheren Nerven ist im allgemeinen normal bei PSM. Beim Zählen der Fasern von kleinem (8-16μ) und großem Kaliber zeigte sich, daß die ersteren am stärksten in Mitleidenschaft gezogen waren (Miglietta, 225; Chaco, 61), woraus man schloß, daß die kleinen Motoneurone zuerst untergingen. Lambert und Mulder (197) und Vasilescu (333) berichteten über verminderte Leitungsgeschwindigkeit im n. ulnaris und im n. medianus bei fortgeschrittenen Fällen. Die Frage, ob es eine assoziierte periphere Neuropathie gibt, ist Gegenstand vieler Kontroversen gewesen (Martinez, 215). Dayan et al. (83) fanden segmentale Demyelinisierung dicht neben abnormal kurzen dürftig myelinisierten Segmenten als Zeichen einer Remyelinisierung. Sie erhoben die Frage, ob Immunreaktionen beim Zusammenbruch des Myelins eine Rolle spielen.

Die charakteristische Erscheinung der Gruppenatrophie von Muskelfasern findet sich auch in der von bulbären Nerven versorgten Muskulatur.

16. Progressive Ophthalmoplegie

Muskelbiopsie:

Die Schwierigkeit, myopathische von neurogener Erkrankung der Augenmuskeln zu unterscheiden, wurde dem kleinen Durchmesser (20µ) der normalen Augenmuskelfasern und dem niedrigen Innervationsverhältnis zugeschrieben. Weniger als 10 Muskelfasern werden von einem Nerv innerviert im Vergleich zu mehreren hundert in der übrigen Skelettmuskulatur. Die bekannte Gruppenatrophie der Muskelfasern kommt in den Augenmuskeln nicht vor. Ferner kommt im Endomysium des gesunden Augenmuskels mehr Bindegewebe vor (Rowland, 286).

Drachman (93) fand heraus, daß alle Charakteristika der Myopathie infolge der Durchtrennung des III. Hirnnerven hervorgerufen wurden. Es ist klar, daß die Diagnose nicht auf Grund der Augenmuskelbiopsie gestellt werden kann, wenigstens nicht mit den uns gegenwärtig zur Verfügung stehenden Mitteln. Auch die Elektronenmikroskopie liefert keine spezifischen Charakteristika (Mölbert und Doden, 229; Zintz und Villiger, 363; Fuchs und Gorning, 124). Trotz dieser Einschränkungen über Erscheinungen in den Augenmuskeln sind die traditionellen Kriterien, mit denen die Skelettmuskeln bioptisch beurteilt wurden, noch gültig, auch wenn sie nicht perfekt und nicht frei von Unklarheiten sind. In geeigneten Fällen ist die Biopsie der Skelettmuskeln wichtig, da sie biochemische Anhaltspunkte gibt wie in den Fällen der Glykogenakkumulation und der abnormen Mitochondrien (Sluga und Moser, 300; Di Mauro et al., 91).

Okuläre EMG:

Das Nadel-EMG der Skelettmuskulatur ist heute eine etablierte Methode (Buchthal, 47). Wenn es zwischen EMG und Muskelbiopsie Diskrepanzen gibt, so wird auf das EMG mehr Wert gelegt (Hausmanova-Petrusewicz und Jedrejowska, 160). Über das okuläre EMG herrscht dagegen noch beträchtliche Ungewissheit, weil die Muskelfasern und die motorischen Einheiten so klein und die Aktionspotentiale viel niedriger und von kürzerer Dauer sind als

die Potentiale in den Skelettmuskeln: 1- 2 msec und 100 - 1000 mV im Vergleich zu 4 - 10 msec und 3000 mV. Spontanaktivität ist ein nützliches Zeichen, was für Denervation im Skelettmuskel spricht, aber dieses Kriterium läßt sich nicht beim Augenmuskel anwenden, da er nur in tiefer Narkose zur Ruhe kommt und weil die kleinen normalen Potentiale nicht von Fibrillationspotentialen unterschieden werden können. So sind denn die Resultate der okulären EMG oft widersprüchlich, da die methodischen Schwierigkeiten noch nicht überwunden sind.

Autoptische Befunde:

Sie ergaben auch keine Klarheit über die myopathische oder neurogene Zuordnung. Der Fall von Daroff (79) ist exemplarisch für diese Situation. Eindeutige Veränderungen myopathischer Art sowie im Kerngebiet des Oculomotorius wurden festgestellt. Reagierten die Augenmuskeln reaktiv auf die neuronale Abnormität, oder sind es zwei verschiedene gleichzeitig auftretende Krankheiten?
In Fällen, wo der Oculomotorius-Kern keine Veränderungen aufweist, muß man sich fragen, ob die Neurone auch ohne histologisches Korrelat schlecht funktionieren können.

Laborbefunde:

Im Syndrom der progressiven Ophthalmoplegie scheinen die Serumenzyme keine Anhaltspunkte zu geben. In den Untersuchungen von Rosenberg et al. (284) waren alle Enzyme normal; bei Roberts und Bamforth (279) waren 14 von 17 normal und bei Mills et al. (228) 10 von 11. Der Proteingehalt im Liquor ist gewöhnlich normal, aber Rose (283) fand in 7 von 10 Patienten Konzentrationen, die mehr als 50 mg% betrugen, was den Verdacht auf eine ZNS-Erkrankung lenkt.

In Fällen von sporadischer Ophthalmoplegie sollten zwei zusätzliche Tests ausgeführt werden. Mit einem cholinergischen Pharmakon sollte die Möglichkeit der Myasthenia gravis abgeschätzt werden, und mit Schilddrüsen-Tests sollte die Ophthalmoplegie in ihrer Abhängigkeit zur Dysfunktion der Schilddrüse geklärt werden.

Es gibt so viele verschiedene Krankheiten, die dem Syndrom der progressiven Ophthalmoplegie zu Grunde liegen, daß es auch in genetischer Hinsicht keine Einheitlichkeit gibt. Meistens findet sich ein autosomal dominanter Erbgang. Unter Blutsverwandten kam ein autosomal rezessiver Erbgang vor (Chanmugam und Haerer, 62). Auch X-chromosomal rezessive Vererbung wurde beschrieben.

17. Der Effekt von ALS-Patientenserum auf Nerven- und Muskelgewebekulturen

Wolfgram und Myers (353) betonten nachdrücklich, daß sich der zytotoxische Effekt von ALS-Patientenserum nur dann zeige, wenn di Motoneuronkulturen einschichtig vorliegen und nicht von anderen Zellen bedeckt sind.

In den Untersuchungen von Liveson et al. (208) zeigte sich, daß Neurone, die als flache oder dünne Kultur vorlagen (annähernd Wolfgram und Myers (353) einschichtige Kulturen), besonders empfindlich gegenüber einer Anzahl verschiedener toxischer Einflüsse waren. Die Empfindlichkeit liegt bei Neuronen, die mit anderen Zellen umgeben sind, nicht vor, was J. Livesons et al. (208) negative Ergebnisse erklären könnte. Die dorsalen Wurzelganglienzellen bilden eine Ausnahme. Sie gediehen als einschichtige Kultur und hätten einen zytotoxischen Effekt zeigen können. Da sich aber die Neurone der dorsalen Wurzelganglien und jene der Vorderhornzellen in sensorischer und motorischer Funktion unterscheiden, sind die dorsalen Wurzelganglien nicht notwendig eine adäquate Zielscheibe für die zytotoxische Substanz der ALS. Jedenfalls stimmen die negativen Ergebnisse von J.Liveson et al. (208) mit jenen von Horwich et al. (178) überein, die auch Seren von ALS-Patienten mit den Methoden von Wolfgram und Myers (353) testeten und keine zytotoxische Wirkung auf die Vorderhornzellen fanden. Liveson et al. (208) stellten Demyelinisierung des reifen Rückenmarks fest, wenn Seren von 2 ALS-Patienten hinzugefügt wurden. In zwei früheren Studien mit Seren von ALS-Patienten fanden Bornstein und Appel (28), daß bei 60 % von 15 Patienten Demyelinisierung vorlag. Field und Hughes (118) beobachteten in 62 % von 26 Patienten gliale Schwellung und Demyelinisierung. Der Grund für die weniger häufigen myelinotoxischen Effekte in

den Studien von Liveson et al. (208) ist nicht klar. Es ist auch überraschend, wie durch Wolfgram und Myers (353) beobachtet wurde, daß die Seren einen Antimyelin- oder Antiglia-Effekt haben sollen, da die Krankheit primär die Vorderhornzellen und nicht das Myelin angreifen.

Elektronenmikroskopische Studien enthüllten nur eine verringerte Myelinquantität, was das lichtmikroskopische Bild widerspiegelte, aber keine andere Abnormalität.

Das Vorhandensein einer im Blut enthaltenen anti-neuronalen Substanz ist in diesen Kulturen nicht bewiesen worden. Die Studien von Liveson et al. (208) und Horwich et al. (178) deuten darauf hin, daß die Neuronenkulturen (gemäß den oben genannten Methoden) weniger empfindlich auf dieses im Blut enthaltenen Agens sind, wenn es vorhanden ist. Das Vorhandensein einer solchen Substanz ist schwer zu demonstrieren, selbst wenn Wolfgram und Myers (353) feststellen, daß die Kulturen keinen Effekt zeigen, wenn sie nicht einschichtig vorliegen und nicht die richtige Technik zur Kulturzüchtung vorliegt.

18. Biochemische Aspekte der MNK vom Madras-Typ Plasmazitrat und Plasmapyruvat

Die MNK in Madras wird als eine besondere klinische Einheit betrachtet (Spillane, 305). Es scheint, daß die Glukoseverwertung in der MNK-Madras beeinträchtigt ist, was sich im Glukosetoleranztest als verzögerter Kurvenverlauf und in einem erhöhten Pyruvatspiegel nach oraler Glukosebelastung zeigt (Valmikinathan et al., 330). Dies entspricht den biochemischen Veränderungen wie sie über die klassische MNK unter ähnlichen experimentellen Bedingungen berichtet worden sind (Cumings, 76; Shahani et al., 295 Der erhöhte Plasmapyruvat-Spiegel in der klassischen MNK wurde vielen Faktoren zugeschrieben wie der pankreatischen Dysfunktion (Quick, 272), spastischen Zuständen (Mc Ardle, Mackenzie und Webster, 218) und anderen. In dieser Madras-Studie von Valmikinatha: et al. (330) (4 Patienten mit MNK) befindet sich der Plasma-Amylase-Spiegel innerhalb normaler Grenzen, was für eine normale pankreatische Funktion spricht.

Es wurde jedoch bei diesen vier Patienten beobachtet, daß der Nüchternwert des Plasmapyruvatspiegels höher als jener der Kontrollgruppe war und daß dieser erhöhte Spiegel auch zwei Stunden nach oraler Glukosebelastung bestehen blieb. In dieser Hinsicht ist ein Unterschied zur klassischen MNK, die einen Pyruvatspiegel innerhalb normaler Grenzen aufweist und nach einer Glukosebelastung zum Anstieg neigt (Shahani et al., 295). Ferner stieg der Blutzucker eine Stunde nach Glukosebelastung rapid an. Diese Befunde deuten auf einen Befall von gewissen Ernährungsfaktoren, was den beobachteten biochemischen Veränderungen zugrunde liegen könnte.

Die bisher diskutierten Resultate zeigten einen deutlich erhöhten Pyruvatspiegel in der MNK-Madras ähnlich der klassischen MNK. Da Pyruvat eine wichtige Rolle als Bindeglied zwischen der aeroben und anaeroben Phase des Kohlehydratstoffwechsels spielt, dehnten Valmikinathan et al. (330) ihre Studien auf biochemische Parameter der Glukoseoxidation aus. Ihre Studie hatte sich gelohnt, da sie zum erstenmal den kritisch niedrigen Plasmazitrat-Spiegel in der MNK-Madras darstellen konnten.

Um die Bedeutung dieses interessanten Fundes abzuschätzen, führten sie Untersuchungen über Plasmazitrat in neuromuskulären Krankheiten wie Myotonia, PSM etc. aus, da die Muskelbiopsie die MNK-Madras als neurogene Atrophie deutete. Sie dehnten ihre Zitrat-Untersuchungen auf Diabetes Mellitus aus, wo der Pyruvatspiegel hoch ist. Ein mäßiger Anstieg des Plasmazitrats wurde bestätigt (Haerer, 154; Mascreen, 216).

Der niedrige Plasmazitratspiegel in der MNK-Madras ist statistisch höchst signifikant im Vergleich zu normalen oder bezüglich anderer Gruppen. Es wurde der Versuch gemacht, den Quotienten

$$\frac{\text{Zitrat}}{\text{Pyruvat}}$$

als Index zu benützen, um unter den metabolischen Störungen mit defekter Kohlehydratverwertung differenzieren zu können. Dieser

Quotient ist in der MNK-Madras stark verändert und kann möglicherweise als nützlicher diagnostischer Index dienen (s.u.Tabelle).

Gruppe	N	Zitrat mg/100ml	Pyruvat mg/100ml	Zitrat / Pyruvat
1 Normal	15	1,8±0,7	0,7±0,12	3,1±0,53
2 MNK-Madras	4	0,98±0,14	1,89±0,44	0,44±0,72
3 Neur.musk.Krnkh.	7	2,51±0,36	0,56±0,36	3,93±1,36
4 Diab.mell.	4	3,13±0,13	1,10±0,07	2,57±0,17

Da bisher in der klassischen Motoneuronkrankheit keine Untersuchungen bezüglich des Zitrats vorliegen, ist dies nachzuholen, um dieses Konzept zu bestätigen.

19. Lysosomale Enzyme in der MNK

Die erhöhte Aktivität der sauren Phosphatase in der ZSF von Patienten mit MNK wurde nicht von einer erhöhten Aktivität im Serum begleitet, was darauf hindeutet, daß die Ursache dieser Erhöhung im ZNS liegt (Yates et al., 359). Da Alter und Aktivität der sauren Phosphatase unter den Kontrollpersonen in keiner Wechselbeziehung stand, ist die Aktivität dieses Enzyms in der ZSF von Patienten mit MNK kaum von deren Alter abhängig. Eine erhöhte Aktivität der sauren Phosphatase wurde bei der ALS beobachtet (Guzowski und Knobloch, 153). Histologisch normale Vorderhornzellen des Rückenmarks wiesen eine etwa zehn mal höhere Aktivität dieses Enzyms auf, als benachbartes Neuropilem (Hirsch, 174). Bei degenerierenden Vorderhornzellen kommt ein Aktivitätsverlust vor (Robinson, 280), was für die erhöhte Aktivität dieses Enzyms in der ZSF sprechen könnte. Daß die Aktivität der Arylsulphatase in der ZSF nicht erhöht ist, könnte auf anorganische Jonen zurückgeführt werden, von denen man weiß, daß sie die Arylsulphatase des menschlichen Gehirns hemmen (Hirsch, 174; Harinath et al., 158).

20. Reaktionen von Serumenzymen nach anstrengender Muskelbeanspruchung bei Patienten mit MNK

Frühere Berichte haben gezeigt, daß anstrengende körperliche Übungen die Serumspiegel von aus den Muskeln vermuteten Enzymen ansteigen lassen. Welch et al. (342) gelang es nicht, einen signifikanten Anstieg der GOT-Aktivität nach Beanspruchung zu beobachten, was im Gegensatz zu anderen Studien steht (Fowler et al., 121; Remmers und Kaljot, 275; Wegmann et al., 341; Nuttall und Jones, 250) und wahrscheinlich auf die zu kleine Kontrollgruppe zurückzuführen ist, da Aufzeichnungen über einen Anstieg der GOT-Aktivität bei jedem Individium bei verschiedenen Stadien der Probeentnahme vorliegen. Wie in der Studie von Welch et al. (342) wurde schon früher ein Anstieg der MDH- und CPK-Spiegel bei gesunden Personen durch Muskelbeanspruchung beobachtet (Halonen und Konttinen, 156; Richterich, Rosin, Aebi und Rossi, 276; Griffiths, 145; Wegmann et al., 341; Nuttall und Jones, 250). In der Gruppe von Welch (342) konnte kein Anstieg des Serum GOT-Spiegels nach körperlicher Beanspruchung der Patienten mit MNK beobachtet werden. Die Literatur bot bisher keine Hinweise über die MDH-Aktivität in der MNK. In Welch's (342) Untersuchungsserie waren die Ruhewerte der MDH normal, außer bei einem Patienten. 60 % der 10 Patienten hatten erhöhte Spiegel nach intensiver Muskelarbeit. Dasselbe zeigte sich jedoch bei den 5 Kontrollpersonen, was im wesentlichen besagt, daß die MDH-Verteilung in der MNK nicht gestört ist, und ihre Reaktion auf Muskelarbeit physiologisch ist. Die CPK-Ruhewerte waren erhöht und schienen mit der befallenen Muskelmasse in Zusammenhang zu stehen. Wie bei der MDH unterschieden sich die CPK-Werte nach Beanspruchung nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Welch et al. (342) glauben, daß in der MNK der erhöhte Serum-CPK-Spiegel durch eine fast maximale Enzymausschüttung aus den an der Atrophie beteiligten Muskelzellen zustande kommt, und daß jede weitere Erhöhung des Spiegels, hervorgerufen durch lange anhaltende Muskelbeanspruchung, der Ausschüttung der verbliebenen gesunden Muskelzellen zugeschrieben werden kann. Die Patienten mit MNK waren sicherlich in ihrer Muskelbeanspruchung eingeschränkt, was sich in einer geringeren Bikarbonatsenkung als bei den Kontrollpersonen widerspiegelte

und was die erwartete CPK-Ausschüttung der verbliebenen gesunden Muskelmasse verminderte. Dies zusammen mit den erhöhten CPK-Werten in Ruhe mag erklären, warum in der MNK-Gruppe ein durchschnittlich signifikant niedrigerer Anstieg der CPK-Aktivität im Vergleich zur Kontrollgruppe während körperlicher Beanspruchung vorkommt. Der noch labilere CPK-Spiegel bei der Muskeldystrophie läßt diesen Parameter sicher nicht als einen für die Differentialdiagnose bedeutsamen Faktor erscheinen. Es könnte jedoch ein Vergleich von CPK und MDH Werten nach körperlicher Beanspruchung in Serien von neurogenen Muskelkrankheiten mit Serien primär myopathischer Krankheiten zu deutlich sich unterscheidenden Merkmalen der beiden Krankheitsgruppen führen.

Die Werte von Na, Gesamteiweiß und Harnstoff boten keine signifikanten Veränderungen. Die unterschiedlichen K-Werte hingegen könnten durch den höheren Kaliumbedarf der geschädigten Muskelzellen mit verändertem Jonenfluß bedingt sein, um nach starker Beanspruchung die metabolische Homöostase wieder herzustellen. Sicherlich ist nicht nur der Verlust an Muskelmasse daran schuld und Aldosteron kann auch nicht dafür verantwortlich gemacht werden.

21. Myelin-Proteine im Gehirn von ALS-Patienten

Bisher scheint es keine Berichte über Myelin-Protein des ZNS in ALS gegeben zu haben. In dieser Krankheit sind Veränderungen in den Betz-Zellen auffälliger (Malamud, 211) als Veränderungen im Myelin des Cortex.

Bei zwei Myelinproben, die postmortem entnommen worden sind, fiel auf, daß 2 Proteine, die als M und N bezeichnet wurden, völlig abwesend oder vermindert waren im Vergleich zu elektrophoretischen Kontrollmustern. Gerade über dem M-Band machte sich ein starker Anstieg eines vorher nie gesehenen Proteins mit schwerem Molekulargewicht bemerkbar.

Palo's (260) Spekulation ist, daß das Axon an der Oberfläche des es umgebenden Myelins haftete, was infolge retrograder Degeneration (Malamud, 211) das leere N-Band ausmachte.

IV. Ätiologie

Die Ätiologie der PSM bleibt noch mehr im Dunkeln als das Wissen über Unterschiede zwischen Motoneuronen und anderen Neuronen. Daß es Unterschiede unter Neuronen gibt, veranschaulicht die Verschonung der Motoneurone bei der Vitamin B_{12} Mangelkrankheit oder ihr spezifischer Befall bei Poliomyelitis. Die strukturellen und biochemischen Voraussetzungen für solche Unterschiede sind unbekannt und in der Tat wenig untersucht worden. Es fällt jedoch etwas Licht auf die Ätiologie der PSM, wenn man Krankheiten in Betracht zieht, die dafür bekannt sind, oder die dafür Anhaltspunkte liefern, die spinalen Vorderhornzellen anzugreifen. Wilson (346), Wechsler et al. (340) lenkten die Aufmerksamkeit auf die Signifikanz der "symptomatischen" oder sekundären Motoneuron-Erkrankung. Solche Fälle sind nicht nur für die therapeutischen Möglichkeiten von Bedeutung, sondern auch für die Einsicht, die man in die Funktion des Motoneurons gewonnen hat.

1. Arteriosklerose

Das zeitlich überlappende Auftreten der PSM und ALS mit dem Beginn der symptomatischen Arteriosklerose und die Schädigung der Vorderhörner und Seitenstränge, was dem Versorgungsgebiet der a. spinalis anterior entspricht, ließen an die Möglichkeit einer kausalen arteriellen Schädigung denken (Gillilan, 137). Die a. spinalis anterior ist häufiger und zu einem stärkeren Grad arteriosklerotisch befallen als andere Spinalarterien (Jellinek, 182). In einer autoptischen Untersuchungsreihe der MNK fanden Norris et al. (239) jedoch, daß die a. spinalis ant. eigentümlich frei von Arteriosklerose war.

Aortenschädigung kann zu selektiver Poliomyelomalazie - und zwar besonders der Vorderhörner - führen (Herrick und Mills, 166), und einige Fälle dieses Typs bildeten ein langsam fortschreitendes motoneuronähnliches Syndrom aus (Hughes und Brownell, 179). Einige dieser kleinen Infarkte sind wahrscheinlich durch Verschlüsse der proximalen Interkostalarterien entstanden (Jellinek, 182), wie es beim Aneurysma dissecans der Aorta vorkommt (Herrick und Mills, 166).

In anderen Fällen kann die fleckige Verteilung der Infarkte auf eine Mikroembolisierung von atheromatösem Material der Aorta hinweisen (Finlayson et al., 119); die Tendenz zur Lokalisation in den Vorderhörnern könnte die stärkere Perfusion der vorderen Spinalarterie widerspiegeln.

Myelopathie durch Strahlenschädigung kann aufgrund vaskulärer Veränderungen auftreten (Jellinger und Sturm, 183) und es liegen seltene Fälle mit PSM vor (Maier et al., 209). Seit dies in der Therapie der Neoplasmen beschrieben worden ist, könnten diese Fälle auch als Beispiele der karzinomatösen Muskelatrophie gelten.

2. Infektionsartige Muskelatrophien

Neurosyphilis kann in drei verschiedene Typen von Muskelatrophie übergehen:

- hypertrophe zervikale Pachymeningitis mit prominenter Atrophie in den Armen;
- Tabes dorsalis mit Muskelatrophie hauptsächlich in den Beinen;
- diffuse spinale meningovaskuläre Syphilis, die hier als einziger Typ in Frage kommt, da sie PSM imitieren kann.

Es ist ungewiss, ob der zervikale meningitische Typ tatsächlich vom diffus meningovaskulären Typ verschieden ist (Greenfield, 143), aber für die klinische Praxis unterscheiden sich zervikale Pachymeningitis und Tabes dorsalis von der PSM durch charakteristische sensorische Ausfälle. Die spinale meningovaskuläre Lues dagegen kann das Bild einer ziemlich reinen MNK zeigen und kann in Fällen negativer Serologie und nicht ausgeführter Autopsie verkannt werden.

Virusinfektionen:

Virusinfektionen können auch Muskelatrophie verursachen, im allgemeinen aber als eine relativ akute Manifestation der fiebrigen Erkrankung. Diese Fälle sollten keine Verwirrung mit der PSM schaffen, außer wenn die Muskeldenervation durch andere Symptome

verdeckt ist, wie z.B. bei Zosterparese (Thomas und Howard, 320), wo die schmerzhaften Hauteruptionen die motorischen Symptome überwiegen können oder eine neuromuskuläre Überprüfung während der akuten Phase verunmöglichen, so daß die Muskelschwäche sich erst später zu entwickeln scheint.

Zahlreiche Autoren erwähnten den offensichtlichen Beginn der Symptome nach Windpocken-Impfung (Dubowitz, 95), Diphterie-Keuchhusten-Immunisierung (Gardner-Medwin et al., 129) oder gemischte Infektionskrankheiten (Brandt, 36; Munsat et al., 237). In anderen Fällen wurde eine schon vorher bestehende Muskelschwäche durch eine akute Infektion (Munsatz et al., 237) oder Masern (Gardner-Medwin et al., 129) akut verschlimmert. Es ist jedoch immer schwierig, die Bedeutung solcher Berichte abzuschätzen, insbesondere da die Krankheit im genetisch determinierten Kontext gesehen wird (Dubowitz, 94).

Ein offensichtlich regional vermehrtes Auftreten der infantilen PSM wurde von Beckmann et al. (17) registriert, die an die Möglichkeit einer intrauterinen Infektion durch das Poliomyelitis-Virus im Zusammenhang mit der weit verbreiteten Schluckimpfung dachten.

Bodechtel (24) dagegen ist der Meinung, daß angesichts der großen Erfahrung an den Millionen Geimpften bisher kein Fall von PSM vorgekommen sei, den man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit der Polio-Schluckimpfung zur Last hätte legen können.

In einer experimentellen Studie über den RNA-Stoffwechsel in den Vorderhornzellen in infantiler PSM konnten Hogenhuis et al. (176) keine Abnormalität entdecken. Daraufhin war klar, daß ein RNA-Virus wie jenes der Poliomyelitis nicht in Frage kam.

Schleichende Virusinfektion:

Sie wird ernsthaft als Ursache erwogen (Norris, 239), da es gelungen ist, die Jakobs-Krankheit erfolgreich auf Versuchstiere zu übertragen (Gibbs et al., 136). Es ist jedoch bis

jetzt nicht gelungen, irgend eine andere menschliche MNK zu übertragen. Unter den Viren fällt der Verdacht auf jene, die akute Enzephalitis und Poliomyelitis verursachen (Tans, 315), obwohl bisher die Suche nach erhöhten Serum-Antikörpertitern und in Gewebekulturen negativ ausfiel (Castalano, 58; Cremer et al., 72; Oldstone et al., 252).

Die Isolation des Virus der Kuru-Krankheit (Gajdusek, Gibbs, Alpers, 127) und die darauf folgende Isolierung des Virus der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit(Gibbs, Gajdusek, Asher, Alpers, Beck, Daniel und Matthews, 136) stellen fraglos die aufregendste Entwicklung der Sechziger Jahre in der Pathogenese von neurologischen Krankheiten dar. J. Brody et al. (37) sehen dadurch die Hypothese bekräftigt, daß zusätzliche chronische subakute progressive degenerative Krankheiten des ZNS des Menschen sich auf eine Infektion zurückführen lassen: ALS, ALS-Parkinson-Dementia, Parkinson.

Sie machten ihre Versuche an Primaten, die sie mit Suspensionen aus Gewebematerial von Patienten aus den USA und aus Guam inokulierten. Die Proben wurden ähnlich den Methoden bei der Kuru-Untersuchung (Gajdusek, Gibbs, 126) gesammelt, aufbewahrt und verarbeitet. Die Experimente beliefen sich auf die Jahre 1963 - 66 und 1968 - 71. Das intrazerebral inokulierte Gewebematerial stammte von chirurgischen Biopsien oder frühen Nekropsien aus Patienten mit ALS, ALS-PD, PD.

Obwohl 76 von den 104 Versuchsprimaten an interkurrenten Infektionen während der 9 Jahre langen Beobachtungszeit starben, trat keine auf die Inokulation zurückzuführende Krankheit unter ihnen auf. Über 85 % (64) der gestorbenen Tiere gingen an der im Tierheim ausgebrochenen Tuberkulose zugrunde. Die histologischen Untersuchungen der 76 gestorbenen Tiere zeigten in keinem Fall Schädigungen, die auf ALS oder PD hinweisen würden. Alle an die Primaten verabreichten Proben wurden auch an kleinen Laboratoriumstieren und Geflügel ausprobiert, die mindestens 1 Jahr und häufig 3 Jahre lang gehalten wurden, ohne klinische oder histologische Anhaltspunkte der neurologischen Krankheit zu liefern.

Durch spezielle Techniken gelang es Gewebekulturen von mit Kuru affektierten Schimpansen sowie Gewebekulturen von Menschen und Schimpansen mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit in vitro mit den entsprechenden Viren zu halten (Gajdusek, Gibbs, Rogers, Basnight und Hooks, 128). Kuru-Viren hielten sich in Schimpansenhirnzellen, die in vitro bei 37°C gediehen während 70 Tagen, und das Virus der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit hielt sich in explantierten Kulturen von menschlichen Hirnzellen, die bei 37°C gediehen 255 Tage lang. Ferner war diese in-vitro Technik verantwortlich für die Isolation von mehr als 200 Virusstämmen bei den mit Kuru und Creutzfeldt-Jakob-Krankheit affektierten Schimpansen und amerikanischen Affen.

Ähnlich führten die selben Grundtechniken zur Isolierung des latenten SV-40-ähnlichen Papova-Virus von Patienten mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie und des Masernvirus der subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (Baublis und Payne, 16). Ebenso konnte Persistenz und Replikation von Scrapie in explantierten Kulturen aus mit Scrapie infiziertem Mäusegehirn demonstriert werden (Haig und Clarke, 155).

Zukünftige Bemühungen erhoffen sich einen Erfolg durch die lange am Leben erhaltenen explantierten Kulturen aus menschlichem Gewebe, woraus sich ein latentes persistierendes Virus als ätiologisches Agens der ALS darstellen ließe. Es sei jedoch davor gewarnt, daß die bloße Entdeckung virusähnlicher Strukturen mit Hilfe des Elektronenmikroskops ohne weitere Beweise über deren Beziehung zum Patienten und der Krankheit keine Schlüsse über einen ätiologischen Zusammenhang zuläßt.

In der UDSSR gelang es Zil'ber (361) und seinen Mitarbeitern, die ALS auf Rhesusaffen zu übertragen, die mit salinischen Extrakten aus Medulla und Rückenmark von Patienten, die am sporadischen Typ der ALS starben, inokuliert wurden. Ein 1956 inokulierter Affe entwickelte nach einem Jahr eine Muskelatrophie linksseitig an Unterarm und Hand. Es zeigte sich eine Verstärkung der Streckreflexe der hinteren Extremitäten und Gewichtsverlust.

Diese Zeichen wurden noch deutlicher während der folgenden 18 Monate (2 1/2 Jahre nach der Inokulation). Danach wurde das Tier geopfert und ein Homogenat des Rückenmarks wurde in zwei Affen injiziert. Beide Affen des zweiten Durchgangs entwickelten daraufhin eine Motoneuronerkrankung. J. Brody et al. (37) erhielten das Material eines dieser Affen und inokulierten damit zusammen mit Zil'ber (361) 10 Affen intrazerebral und peripher. Aus dieser Versuchsreihe konnte Brody et al. (37) keine histologischen Schädigungen nachweisen.

Das Misslingen von J. Brody et al.(37), die Übertragung der ALS vom Menschen auf Primaten zu bestätigen, oder die Rhesusaffen untereinander mit Material von affektierten Affen zu inokulieren, macht auf die Berichte von Brody, Hadlow, Hotchin, Johnson, Koprowski und Kurland (37) aufmerksam, daß in der UDSSR weder die klinische noch die pathologische Lokalisation der Krankheit bei den Affen definitiv festgestellt worden ist. Ferner berichtete Hirano (169), daß er nicht in der Lage war, der ALS ähnliche mikroskopische Veränderungen im Gehirn und im Rückenmark von Affen zu sehen, die das ALS-Syndrom infolge Zil'bers (361) Inokulation entwickelten.

Demzufolge ist nicht bewiesen worden, daß ein übertragbares Agens, das unter Primaten eine Motoneuronkrankheit verursacht, das ätiologische Agens der Motoneuronkrankheit des Menschen ist.

Virusähnliche Partikel im Muskel eines Patienten mit ALS

L. Oshiro et al. (254) fanden im Muskel eines ALS-Patienten virusähnliche Strukturen, die sie aber nicht abklären konnten. Im Gewebe des ZNS kamen diese Partikel nicht vor, ebenso gelang es nicht, diese Darstellung mit Gewebekulturen nachzuvollziehen. Es erhebt sich hiermit die Frage, ob ein Helfervirus notwendig ist, und zwar in dem Sinne wie jene den Adenoviren assoziierte Viren, die nur dann zur Replikation fähig sind, wenn sich die Adenoviren simultan replizieren (Atchison R., 13), wobei dann in gewissen Stadien elektronenmikroskopisch keiner der Partikel sichtbar gemacht werden kann.

Postenzephalitische Muskelatrophie

Andere Autoren erwähnten Fälle von sporadischer Muskelatrophie nach Enzephalitis. Wimmer und Neel (347) lenkten die Aufmerksamkeit auf diesen Zusammenhang, indem sie 20 Fälle beschrieben. Drei der Patienten hatten keine vorausgehende Enzephalitis. In 5 anderen Patienten schien sich die Muskelatrophie während einer verlängerten fiebrigen Erkrankung zu entwickeln, die nur an eine poliomyelitische Komponente einer diffusen Enzephalitis denken ließ. Zilka (362) erwähnte 5 von 133 Beispielen der Motoneuronerkrankung.

Die Frage in solchen Fällen ist von Interesse, ob eine chronische Virusinfektion der akuten Enzephalitis nachfolgen kann und die sich entwickelnde Muskelatrophie aus der kontinuierlichen neurotropen Aktivität des Virus resultiert (Norris, 239).

Die Möglichkeit einer kontinuierlichen postenzephalitischen Virusinfektion als Ursache der PSM wird auch durch die Berichte von Mc Menemey et al. (220) und Norris et al. (241) nahegelegt. Sie beschrieben die Befunde einer 57jährig verstorbenen Frau mit prominenter brachialer und zervikaler Muskelatrophie von 5jähriger Dauer. 20jährig hatte sie während einer Influenzaepidemie die Schlafkrankheit erworben und entwickelte daraufhin Parkinsonismus. Die Muskelatrophie verlief langsam bis zum Tode an arteriosklerotischer Herzkrankheit. Die Autopsie enthüllte die charakteristische Pathologie des postenzephalitischen Parkinsonismus in den Basalganglien und im Hirnstamm. Das zervikale und obere Brustmark zeigte den umschriebenen Verlust der Motoneurone mit perivaskulärer Lymphozytenansammlung. Einige der übrig gebliebenen Motoneurone zeigten neurofibrilläre Degeneration.

Russische Forscher waren lange davon beeindruckt, daß späte PSM von der zentraleuropäischen zeckenübertragenen Enzephalitis resultiert.

Vilyuisk-Enzephalitis, die bei den Angehörigen des Yakut-Stammes in Sibirien vorkommt, nimmt manchmal nach der akuten Krankheit einen protrahierten Verlauf an (Brody, 37). Diese Beobachtungen stimulierten in Russland eine umfangreiche Suche nach dem Virus in Patienten mit ALS (Zil'ber et al., 361). Die Ergebnisse geben jedoch keine Gewissheit (Brody et al., 37; Johnson, 184).

Postpoliomyelitische Muskelatrophie

Bei den proximalen Atrophien liegt es besonders nahe, an eine durchgemachte Poliomyelitis anterior als Ursache zu denken. Es macht allerdings trotz topischer Übereinstimmungen kaum je größere Schwierigkeiten, die ausgesprochen chronisch progressiv verlaufende spinale Muskelatropie von der akuten spinalen Kinderlähmung zu unterscheiden. Wohl können aber hier und da Verwechslungen zwischen postpoliomyelitischen Restlähmungen und einer PSM, insbesondere mit proximaler Lokalisation, vorkommen. Denn bei beiden Krankheiten fehlen Sensibilitätsstörungen, und sie unterscheiden sich auch nicht immer hinsichtlich ihres elektrischen und auch elektromyographischen Verhaltens. Schließlich ist gerade das Unsystematische, ja Zufällige der Lokalisation bei der Poliomyelitis eben kein Unterscheidungsmerkmal gegenüber der progressiven spinalen Muskelatrophie, bei der ja trotz der Aufstellung von Prädilektionstypen das Zufällige des Beginns und der weiteren Ausbreitung der nukleären Myatrophien und Paresen gerade zur Charakteristik der sporadischen Formen gehört. Umgekehrt kann aber auch eine symmetrische, systematisch anmutende Schultergürtelatrophie als postpoliomyelitischer Defektzustand persistieren.

Es gibt zweifellos Fälle, bei denen sich aus einer durchgemachten Poliomyelitis eine eigenständige postpoliomyelitische PSM entwickelt.

Eigentümlich ist, daß bei derartigen Fällen sich gerade in den Muskelgruppen, die durch die Poliomyelitis vorgeschädigt waren, zuerst faszikuläre Muskelzuckungen bemerkbar machen, wie man sie sonst bei Residualparesen nach Poliomyelitis nicht sieht. Das ist ein Hinweis darauf, daß die progressive nukleäre Atrophie in diesen Fällen vom postpoliomyelitischen Defekt im Vorderhornbereich ihren Ausgang nimmt. Das Intervall zwischen akuter Poliom yelitisinfektion und dem Auftreten des chronisch-degenerativen Prozesses der nukleären Atrophie kann ganz verschieden lang sein. Es gibt Poliomyelitiden, bei denen sich PSM gleich im Anschluß an die aparalytische akute Infektion entwickeln. Nur in solchen Fällen, die einer gewissen Rückbildung zugänglich sind, sollte man von einer chronischen Poliomyelitis sprechen. In anderen Fällen beträgt die Latenzzeit zwischen akuter Infektion und PSM Jahre. Das Intervall kann so groß sein, daß eine in der Kindheit durchgemachte Poliomyelitis dem Gedächnis der Patienten bereits entschwunden ist.

Die Häufigkeit der postpoliomyelitischen PSM wird mit 2 - 11 % angegeben. Diese Häufung geht über die Zahl der PSM auf dem Boden einer durchgemachten oder noch floriden Syphillis (2 %) hinaus und übertrifft auch die Zahl der durch eine Commotio oder Contusio spinalis in Gang gesetzten Beobachtungen. Sie schließt ein zufälliges Zusammentreffen beider Krankheiten aus.

Übrigens sind einzelne der postpoliomyelitischen nukleären Atrophien primär generalisiert aufgetreten und mit Pyramidenbahnsymptomen einhergegangen, bei teils chronischem, teils subakutem Verlauf (Erbslöh, 111; Zielkha, 362; Vejjajiva et al. 334).

Es wäre denkbar, daß die ursprüngliche Poliomyelitis einen diffusen subklinischen Verlust der Motoneurone verursacht, was sich erst später im Leben als Muskelschwäche bemerkbar macht, wenn der normale altersbedingte Neuronenverlust die

Anzahl der Vorderhornzellen unter eine kritische Grenze absinken läßt (Morrison, 233; Drachman, 93).

Eine andere Erklärung für die späte Verschlimmerung nach Poliomyelitis zielt auf die Überanstrengung partiell denervierter Muskeln ab (Bennett und Knowlton, 18) mit sekundären myopathischen Veränderungen (Drachman et al., 92). Diese Erklärung befriedigt aber nicht hinsichtlich der Beteiligung des zentralen Neurons und der bulbären Lokalisationen. Solche Fälle sprechen dafür, daß postpoliomyelitische Muskelatrophie nicht so gutartig verläuft wie Campbell (54) und Mulder et al. (236) meinten.

Es scheint wahrscheinlicher, daß Virusenzephalitis und Myelitis die Motoneurone derart vorschädigen, daß sie im späteren Leben anfälliger für Krankheiten sind.

Neutralisierende Antikörper gegen Polioviren (1, 2, 3) und gegen das Mumps-Virus in ALS

Die klinische Verbindung zwischen ALS und vorhergehender Poliomyelitis läßt an einen engeren immunologischen Zusammenhang denken (Lehrich et al., 201).

Es ist denkbar, daß eine latente Form des Poliovirus nach durchgemachter Poliomyelitis und später einsetzender ALS vorhanden ist. Eine analoge Relation zwischen akuter Infektion, viraler Latenz und chronischer ZNS-Erkrankung scheint bei Mäusen vorzukommen, die mit dem Mäuse-Poliomyelitis-Virus infiziert wurden. Theiler's Mäuse-Enzephalopathie-Virus (Theiler und Gard, 317), das dem Poliovirus des Menschen ähnlich ist, kommt bei den Mäusen gewöhnlich in einem latenten Stadium vor. Aber es kann reaktiviert werden und eine ausgesprochene Enzephalomyelitis verursachen, wenn die Mäuse intrazerebral infiziert werden mit viralen Wirkstoffen verschiedenen Ursprungs (Calisher und Rower, 52).

Ein verwandtes Virus, bezeichnet als DA, verursacht in älteren Mäusen eine chronische spastische ZNS-Erkrankung mit Destruktion

des Rückenmarks und einer Degeneration von Vorderwurzeln (Daniels, Pappenheimer und Richardson, 78; Lipton, 206) wogegen es bei jungen Mäusen akute Enzephalomyelitis auslöst.

Es ist denkbar, daß in jenen Patienten, die nach durchgemachter Poliomyelitis eine ALS entwickelten, eine latente Form des Poliovirus vorhanden war.

Es gibt Beobachtungen, die den Verdacht einer Beteiligung des Mumpsvirus bei ALS nahelegen, da Mumps häufig im Zusammenhang mit ALS auftritt (Quick, 272). Diese Verbindung ist interessant, da das Mumpsvirus bevorzugt die Speicheldrüsen angreift und weil ein Nervenwachstum-Faktor, ein Protein mit neurotropen Effekten in Speicheldrüsen von Mäusen und anderen Tieren produziert wird (Levi-Montalcini und Angeletti, 204). Auf einen möglicherweise bedeutsamen Zusammenhang zwischen Mumpsvirus und ALS deuten Berichte, daß Mumps paralytische Poliomyelitis simulierte (Lennette, Caplan und Magoffin, 202).

Untersuchungen über den Antikörpertiter von Polio- und Mumpsviren bei ALS-Patienten und den Kontrollgruppen gaben keine signifikanten Unterschiede.

Damit ist eine Assoziation von ALS mit einem oder beiden Viren nicht ausgeschlossen. Subakute oder chronische ZNS-Erkrankungen können von Viren verursacht werden, wenn ein erhöhter antiviraler Antikörpertiter fehlt, wie im Falle der progressiven multifokalen Leukencephalopathie oder wenn ein starker Anstieg von offensichtlich nicht protektiven Antikörpern vorhanden ist, wie in der subakuten sklerosierenden Panencephalitis. Wenn es ein ätiologisches Virus in der ALS gibt, so vielleicht in einem latenten höchst zellenspezifisch verbundenen Zustand.

3. Autoimmune Aspekte

Oldstone et al. (252) haben Ablagerungen von Immunkomplexen auf der renalen glomerulären Basalmembran bei Patienten mit ALS gefunden. Solche Ablagerungen, die morphologisch identisch mit jenen des systemischen Lupus Erythematodes sind, wurden in Fällen von rasch fortschreitender ALS gefunden und waren abwesend oder zweifelhaft in Fällen von langsam fortschreitender ALS und in PSM.

Oldstone (252) erhielt keine Klarheit darüber, ob die abgelagerten Immunkomplexe aus der primären Pathophysiologie stammen, oder ob sie sekundär Nebenprodukte der ZNS Degeneration waren, die das Retikuloendotheliale System erreichten. Die durch das Serum von an ALS und PSM erkrankten Patienten bewirkte Demyelinisation von Gewebekulturen ist ähnlich jener aus Serum von Multiple-Sklerose-Patienten (Field und Hughes, 118). Es könnte auch eine spezifisch antineuronale Aktivität durch das Serum in den Motoneuronerkrankungen vorhanden sein (Wolfgram und Myers, 353, 354). Beide Phänomene könnten die selbe Basis in den sekundären immunologischen Reaktionen haben. Diese Interpretation wird unterstützt durch den Mangel an klinischem Nutzen der Immunsuppression in ALS und PSM (Norris, 239). Ferner sind die klassischen Autoimmunkrankheiten bekannt für das Fehlen der Muskelatrophie.

4. Neurotoxische Aspekte

Das endemische Vorkommen der MNK auf Guam läßt an die Möglichkeit eines toxischen Agens denken. Die Chamorros auf Guam kauten früher die Nuss der Cycas circinalis (Palmfarne), die Wirkstoffe für Karzinogenese, Hepatitis und möglicherweise ebenso für Nervenschäden enthält (Kurland et al., 195). Das Kauen dieser Nuss ist zwar seltener geworden, aber die MNK hat sich in ihrer Verbreitung nicht eingeschränkt (Brody und Chen, 38).

Ein zirkulierendes Toxin ist vereinbar mit den Ergebnissen aus Studien von Miniaturendplattenpotentialen (Highstone und Colton, 167) und von der Applikation von Serum aus Motoneuron-Patienten auf Neuronenkulturen (Wolfgram und Myers, 353, 354). Das Kulturexperiment konnten jedoch Horwich et al. (178) nicht bestätigen.

Quecksilber in verschiedenen organischen Verbindungen verursacht Erkrankungen des Motoneurons. Brown (40) berichtete über eine der ALS ähnliche Krankheit: 6 amerikanische Farmer waren dem Phenyl-Quecksilberacetat ("Cresan") ausgesetzt. Die Autopsie eines der Betroffenen zeigte einen prominenten Corticospinaltrakt und Motoneurondegeneration im Vorderhorn. Kantarjian (185) fand ein ähnliches Syndrom in 11 von 114 Patienten, die durch Äthyl-Quecksilber p-Toluol Sulfonanilid ("Granosan M") vergiftet wurden.

Bleivergiftung bei Erwachsenen scheint eher periphere Neuropathien zu verursachen. Aber einige Fälle scheinen mehr für eine Motoneuronerkrankung zu sprechen (Aran, 9; Wilson, 345). Currier und Haerer (77) fanden keine erhöhten Spiegel von Blei, Quecksilber oder Arsen im Urin von 21 ALS-Patienten, die Schwermetallen ausgesetzt waren, und eine Therapie mit Chelatbildnern half nicht. In 2 Autopsien waren die dem Gewebe entnommenen Metallproben nicht abnormal. Campbell et al. (55) jedoch fanden einen hohen Prozentsatz an Blei exponierten Patienten mit Motoneuronerkrankung, wobei 5 ein der PSM ähnliches Bild boten. Einige Patienten schienen nach Chelat-Therapie neurologisch stabilisiert zu sein.

40 US-Patienten - die an PSM und ALS litten und von denen einige mit Blei oder Quecksilber in Kontakt gekommen waren - wurden mit für diese Metalle spezifischen Analysen untersucht sowie nach Arsenspuren im 24 Stunden Urin, im Haar und in den Nägeln. Es wurden keine erhöhten Werte entdeckt. Campbell et al. (55) fanden jedoch heraus, daß eine vorübergehende Bleiexposition ein auslösender Faktor sein konnte, der durch die üblichen Tests schwierig nachzuweisen war. Sie haben den Bleigehalt des Knochenmarks im Darmbein und in der Urinexkretion während einer EDTA-Kur gemessen.

A. Petkau et al. (264) untersuchten einen Fall mit ALS, der beruflich Blei ausgesetzt war. Bei der Obduktion fand man signifikant erhöhte Bleiwerte im Gewebe von Nerven, Rückenmark, Herz- und Skelettmuskel. Signifikant erhöhte Bleiwerte wurden aber auch in anderen Fällen mit ALS gefunden, die während ihres Lebens

keine Bleiexposition durchmachten, so daß eine neue Beurteilung der Rolle, die das Blei in der ALS spielt, angebracht ist. Obwohl in einem früheren Bericht davon die Rede ist, daß die Bleikonzentration im Nervengewebe in ALS normal sein kann (Currier und Haerer, 77), deutet die Studie von Petkau et al. daraufhin, daß es mindestens in einigen Fällen auchanders sein kann. Mit genauen und empfindlichen Messmethoden läßt sich der erhöhte Bleigehalt in Muskelbiopsien von ALS-Patienten bestimmen und abschätzen, ob die Bleiakkumulation dem ALS-Krankheitsprozess vorausging oder eine Folgeerscheinung ist. Wenn ergänzend ähnliche Messungen mit neuromuskulärem Gewebe aus Autopsiematerial vorliegen, so ist es wahrscheinlich, daß über die Beziehung von ALS und dem erhöhten Bleispiegel mehr verstanden wird als gegenwärtig.

Lithiumsalze können eine proximale Muskelatrophie bewirken (Max und Mayer, 217).

Antimon als Brechweinstein konnte auch eine Motoneuronopathie und periphere Neuropathieauslösen (Mansour und Reese, 212).

Mangan im Boden und im Wasser - vielleicht konkurrierend mit erhöhtem Blutkalkspiegel - wurde mit dem vermehrten Vorkommen der MNK in Guam und auf der japanischen Halbinsel Kii in Verbindung gebracht (Yase, 358). Da aber die Muskelatrophie bei den Manganvergifteten chilenischen Bergarbeitern nicht auffallend ist, hat dieses Element wahrscheinlich wenig mit der Ätiologie der sporadischen PSM und der ALS zu tun.

Triorthocresyl-Phosphat (Jamaica Ingwer) wurde verantwortlich gemacht, eine der ALS ähnliche Krankheit zu verursachen (Charlin und Braunschwig, 65). Die Kombination von organischen Phosphaten und Cholinesterase ist ein möglicher Faktor, um eine toxische Verbindung zu bilden (Davies et al., 82; Cavanagh, 59).

5. Posttraumatische Muskelatrophie

Es wurden Fälle von ALS und progressiver Muskelatrophie beschrieben, die kurz nach signifikanten Traumen entstanden sind (Guillain et al., 148; van Bogaert und Nissen, 331; Jellifee, 181; Barré und Charbonnell, 15; Meyer, 223; Alpers und Farmer, 6; Bonduelle et al., 27; Kurland et al., 195; Norris et al. 239; Wilkinson, 343).

Leider sind es lauter Einzelfälle und die Frage eines zufälligen Zusammentreffens bleibt ungelöst (Bonduelle und Bouygues, 25).

Elektrischer Schlag:

Dieses Trauma wird erwähnt, weil es einen Zusammenhang zwischen der spinalen Passage von starken Strömen und einer segmentalen nicht progressiven Muskelatrophie zu geben scheint (Panse, 261). Die Assoziation scheint weniger klar in jenen Fällen, die zusätzlich generalisierte progressive Muskelatrophie entwickeln. Diese sind eine Minderheit der Überlebenden und die Weltliteratur beschränkt sich auf ein Dutzend Fälle. Panse neigte dazu, in dieser Assoziation mehr als nur einen Zufall zu sehen, da die ALS eine so seltene Krankheit sei. Epidemiologische Studien sprechen jedoch für ein gleich häufiges Zusammentreffen von progressiver Muskelatrophie mit Multipler Sklerose (Kurland et al., 195), so daß diese Überlegung von Panse schwerlich Zustimmung findet.

6. Ernährungs- und metabolische Faktoren

Gastrektomie

Ask-Upmark (1o, 12) und Ask-Upmark und Meurling (11) berichteten von einem der ALS ähnlichen Syndrom in einem geringen Prozentsatz von gastrektomierten Patienten.

In 6 ähnlichen Fällen fanden Quick et al. (272) geringe Anzeichen von Glukoseintoleranz sowie die Tendenz zu Steatorrhoe, Karotinmangel, Hypoalbuminämie und Vitamin B_{12} Malabsorption. Sie schlugen vor, daß die Kombination von Malabsorption und

Diabetes mellitus die Voraussetzungen für die neuromuskuläre Erkrankung schaffe; (eine der Muskelbiopsien bot Anzeichen einer Myopathie und Ekbom et al. (103) schrieben die bei drei gastrektomierten Patienten gefundene Gliederschwäche der Myopathie zu). Die kleinen Zahlen sprechen aber mehr für ein zufälliges gleichzeitiges Auftreten als für eine signifikante Assoziation. Stiehl (308) fand in einer Reihe von 125 Patienten mit einer Erkrankung der Motoneurone kein Beispiel mit Gastrektomie.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann nach Gastrektomie auftreten und gelegentlich ein Motoneuronsyndrom verursachen (Silfverskiold, 298; Tom und Richardson, 323; Borris, 29; Williams, 344) und zwar eher als die üblichen zerebralen Symptome. Es scheint, daß keiner der nach Gastrektomie an Muskelatrophie erkrankten Patienten auf Hypoglykämie untersucht wurde. In einer Untersuchungsreihe wurden 12 Patienten mit Magenkrankheiten Insulin-Tests, Tolbutamid-Tests und Glukosetoleranz-Tests und 48-stündigem Fasten unterzogen. Eine sorgfältige Überprüfung ihrer Krankengeschichten und der Labortests enthüllte keine Episoden mit hypoglykämischen Attacken. Diese Tests wurden zusätzlich bei 55 neuen Fällen von PSM und ALS ausgeführt. In einem Fall, bei dem anamnestisch keine vorhergehenden hypoglykämischen Episoden nachzuweisen waren, betrug der Plasma-Glukose-Spiegel nach 48-stündigem Fasten 25 und 36 mg/100 ml. Die Ursache dieser Hypoglykämie wurde durch zusätzliche Tests nicht herausgefunden. Die Behandlung bestand aus häufigen Mahlzeiten, großzügiger Dosierung aller Vitamine, Leber- und Magenextrakten sowie Gallensalzen, was keinen Erfolg brachte. Die progressive Muskelatrophie war nicht aufzuhalten. Die Autopsie konnte im Pankreas keinen pathologischen Befund aufdecken. Die Mehrheit der Patienten mit hypoglykämischer Muskelatrophie haben auch andere Symptome wie Parästhesien der von Schwäche befallenen Arme und Beine als auch ein Inselzelladenom des Pankreas (Mulder et al., 234).

Chirurgische Exzision dieses Tumors führte zum Verschwinden der Parästhesien sowie letztlich zu einer Stabilisierung der Muskelatrophie (Silfverskiold, 298; Lidz, 205; Mulder et al., 234).

Der Mangel an objektiver Besserung der Muskelatrophie wurde der präoperativen Motoneurondegeneration zugeschrieben. Bei einigen Patienten zeigte sich jedoch eine objektive postoperative Besserung in den motorischen Funktionen (Borris, 29; Lambert et al., 198). EMG-Studien von einem dieser Fälle zeigten eher Anzeichen für eine periphere Neuropathie als für eine zentrale Neuropathie, so daß die Besserung von der Heilung eines peripheren Myelinschadens kommen mochte (Lambert et al., 198).

Andere Dysfunktionen des Pankreas

Diabetische Muskelatrophie wurde von Garland (132, 133) als eine Muskelatrophie beschrieben, die hauptsächlich die proximalen Bein- und Ileopsoasmuskeln befiel und die bei Erwachsenen mit unreguliertem Diabetes mellitus mit starken Schmerzen begleitet war.

Das häufige Auftreten des Babinski-Reflexes in diesem Syndrom macht die Unterscheidung zur ALS wichtiger als zur PSM. Garland (132) fand, daß medikamentöse und diätetische Kontrolle des Diabetes eine wesentliche Besserung herbeiführte. Das Vorherrschen dieser Muskelatrophie ist zweifelhaft, obwohl Bruyn und Garland (43) in der Weltliteratur 20 Fälle fanden; sie ist gewiss seltener als die klassische periphere sensorische Neuropathie des Diabetes.

In einer Untersuchungsreihe standen 2 Patienten im Verdacht einer diabetischen Muskelatrophie. Sorgfältige Behandlung des Diabetes brachte nach 3 - 4monatiger Beobachtungszeit keine Besserung.

In einem zusätzlichen Fall, bei dem als Komplikation ein Karzinom vorhanden war, zeigte sich postmortem eine klar umschriebene Degeneration der Vorderhornzellen (Norris et al., 241).

Quick (271) sowie Quick und Greer (272) berichteten über augenscheinliche Dysfunktion des exokrinen Pankreas in ALS, was durch andere Nachforschungen nicht bestätigt worden ist (Brown und Kater, 39; Engel et al., 109, Utterback et al., 328; Mc Ewan-Alvarado et al., 219). Engel et al. (109) gelang es auch nicht, den Verlauf der Krankheit durch Anwendung von Vitaminen,

Pankreatin, Gallensalzen und Vitamin E in 18 Fällen zu beeinflußen. Die gleichen negativen Resultatewurden in einer Serie von 45 Fällen - einschließlich 4 mit klinischer progrssiver Muskelatrophie - erhalten.

Die Glukoseintoleranz wurde jedoch in anderen Serien gefunden. Steinke und Tyler (307) berichteten erstmals über diesen Zusammanhang bei 9 von 11 Patienten mit ALS, Quick (272) bei 5 von 15. Beide Berichte nannten andere Befunde der pankreatischen Dysfunktion.

In einer anderen Untersuchungsreihe hatten 4 % nach dem Fasten Hyperglykämie und Glukosurie. Diese und weitere 5 % (total 9 %) hatten deutlich positive Glukosetoleranzteste und weitere 55 % (total 64 %) zeigten leichte bis mässige Glukoseintoleranz beim Testen.

Wie schon Engel et al. (109) erfahren haben, führten Diät und medikamentöse Behandlung mit Tolbutamid in der diabetischen Gruppe zu keiner klinischen Besserung bei 20 Patienten einschließlich 3 mit progressiver Muskelatrophie. Engel et al., (109) fanden vergleichbare Prozentzahlen von Glukoseintoleranz bei verschiedenen anderen neuromuskulären Erkrankungen und meinten, die beste Erklärung sei die Verminderung der funktionellen Muskelmasse. Utterback et al. (328) stimmten dieser Interpretation zu. Gato et al. (134) fanden jedoch eine verminderte endogene Insulinproduktion bei Patienten mit ALS ohne schweren generalisierten Muskelbefall. Sie schlugen vor, daß diese Motoneuronerkrankung einen defekten Insulin-Stoffwechsel einschließe.

Monoamin-Stoffwechsel

Die Entdeckung von abnormen Monoaminen im Liquor bei Parkinsonismus wurde auch bei ALS und PSM angewendet. In der ALS auf Guam (Chase et al., 66) und in der klassischen ALS (Mendell et al., 221) kommen niedrige Konzentrationen des katabolischen Hauptdopamins Homovanillinsäure vor. Diese niedrigen Spiegel steigen normalerweise nach Stimulierung mit Probenezid nicht an, aber die Spiegel der Homovanillinsäure steigen durch die Behandlung mit L-Dopa weit über das normale Mass hinaus an.

Diese Besserung des Liquorspiegels wurde jedoch von keinerlei Veränderung des klinischen Verlaufs begleitet (Mendell et al. 221). 8 Patienten mit ALS und 2 mit progressiver Muskelatrophie erhielten L-Dopa (4 - 6 g/Tag) während 6 Monaten, ohne merkliche Veränderungen in ihrem Verlauf erkennen zu lassen. Bei allen war der Liquor-Spiegel der Homovanillinsäure vor der Behandlung stark erniedrigt.

Wahrscheinlich liegt der Erniedrigung des Monoaminspiegels - was eine Reduktion des Dopaminumsatzes sein könnte - ein sekundärer Prozess zugrunde, der keinen neuen therapeutischen Zugang öffnet.

Enzym-Aktivitäten in einzelnen Motoneuronen bei der ALS

Die Möglichkeit kann nicht ausgeschlossen werden, daß ein metabolischer Effekt, d.h. ein Enzym-Mangel der ALS zugrunde liegt. Hirsch et al. (174) untersuchten Enzymaktivitäten in einzelnen Motoneuronen in der Hoffnung, einen Enzymmangel in noch nicht deutlich durch den Krankheitsprozess geschädigten Neuronen zu finden. An 3 ALS-Patienten und 2 Kontrollpersonen wurden keine auffallenden Abweichungen unter folgenden Enzymen gemessen: MDH, LDH, GDH, G-6-PDH, HK.

Drei saure Hydrolasen wurden an 5 ALS-Patienten und 5 Kontrollpersonen gemessen:
β-Galactosidase, β-Glucuronidase und saure Phosphatase.
Diese Enzyme wurden ausgewählt, weil man glaubt, daß sie mit Lysosomen assoziiert sind und weil sie spezifisch in neuronalen Zellkörpern vorkommen. Es wurden jedoch keine deutlichen Unterschiede unter Patienten und Kontrollpersonen gefunden. Daraus läßt sich schließen, daß in der ALS die überlebenden Neurone normale Enzymaktivitäten bewahren.

Gemäß Cavanagh (59) beginnt der degenerative Prozess nicht im Perikaryon, sondern in dem am weitesten distal des Axons gelegenen Teil und schreitet dann langsam zum Nervenzellkörper. Falls das so ist, könnte dadurch die Persistenz der Enzyme im überlebenden Perikaryon erklärt werden.

Untersuchungen von Cholesterol-, Phospholipid-, Proteolipid-werten und freien Aminosäuren

Robinson (281) untersuchte die weiße Substanz des Rückenmarks auf Veränderungen der Cholesterol-, Phospholipid- und Proteolipidwerte der unlöslichen und löslichen Proteine und auf freie Aminosäuren. Die Proben stammten aus affektierten und nicht affektierten Regionen von Patienten mit MNK und Friedreichs Ataxie. Die Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der affektierten Trakte in beiden Krankheiten deuten daraufhin, daß sie wahrscheinlich sekundäre Prozesse sind und nicht primär biochemische Defekte, da die Veränderungen die beiden unterschiedlichen Krankheiten betrafen.
Die freien Aminosäuren Glutaminsäure und Asparagin zeigten in beiden Krankheiten niedrige Spiegel, wogegen andere an der unteren Grenze lagen,

Andere Faktoren

Den Hartog Jager (87, 88) überprüfte ältere Experimente über die Degeneration der Vorderhornzellen aufgrund diätetischer Mangelernährung. Er berichtete über solche neuronalen Schädigungen bei Guinea-Schweinen, die mit einer Diät, bestehend aus gekochtem Reis und ausreichend hohen Dosen von Vitamin C und E, gefüttert wurden. In seinen früheren Experimenten wurde die Erkrankung der Neurone durch Beimengung von Gras oder Salzgemisch verhindert. In den späteren Experimenten schienen aber Beimengen von grösseren Dosen der Vitamine C und E mit Cystein die Degeneration zu verhindern. Malabsorption verursacht bei Menschen mit intestinaler Erkrankung in einigen Fällen Muskelatrophie (Cooke und Smith, 71; Cingoli und Poser, 67).

Goldblatt (138) verursachte Motoneurondegeneration des Hypoglossus und des Vorderhorns in der Ratte, Katze und Affe durch Eingeben von 3-Acetylpyridin, einem Nikotinamidanalogon. Der Mechanismus beruht wahrscheinlich auf der Bildung von ineffektiven Pseudokoenzymen, wie sie in früheren Experimenten mit 6-Aminonikotinamid entstanden sein könnten (Wolf et al., 352; Schottland et al., 290).

Im Kern des XII. Hirnnerven der Ratte fand Goldblatt (138) eine frühe Dilatation des endoplasmatischen Retikulums, dem eine Schwellung der Mitochondrien folgte. Untersuchungen von Zellfra_ktionen legten nahe, daß die Aktivität der Diphosphopyridin-Nukleotidase im endoplasmatischen Retikulum konzentriet ist, welches demzufolge eine Risikoorganelle sein sollte, wenn NAD und NADP mit 3-Acetylpyridin ausgetauscht werden. Die histologischen Veränderungen durch solche Antimetaboliten haben sich auf andere Neuronentypen ausgedehnt (Wolf et al., 352; Schottland et al., 290; Goldblatt, 138). Koenig (192) untersuchte die Wirkungen anderer Antimetaboliten auf die Motoneurone, und zwar wieder mit viel ausgedehnteren totalen Schädigungen, als sie in der menschlichen progressiven Muskelatrophie vorkommen. Überdies haben histochemische (Robinson, 280; Engel, 109; Friede, 123; Hirsch und Chen, 174; Koenig, 192) und autoradiographische Techniken (Engel, 109) bisher keinen spezifischen Defekt in den überlebenden Zellen in mehreren Motoneuronerkrankungen nachweisen können.

Wenn die PSM durch eine metabolische Störung verursacht wird, so bleibt es letztlich unbekannt, wie auch das Problem der eigentlichen oder bedingten Mangelernährung für die PSM nicht bewiesen ist.

Die erkannten Ernährungsmängel sind nicht auffallend für die Degeneration der Vorderhornzellen, aber sie können in der Tat sehr selektive neurale Schädigungen hervorrufen, so daß die Möglichkeit eines unbekannten Mangels oder einer Malabsorption für die Genese der PSM weiterhin bestehen bleibt.

7. Karzinomatöse Neuromyopathie

Einige Patienten mit Neoplasmen entwickeln neurologische Syndrome, ohne daß man dafür die Metastasen, den Effekt der Krebsbehandlung oder augenscheinliche metabolische Störungen verantwortlich machen könnte (Norris, 245).

Norris und Engel (241) berichteten über ein Motoneuronsyndrom, das dazu neigte, bei älteren Patienten als jenen mit klassischer

PSM oder ALS aufzutreten und wobei sich die neurologische Symptomatik langsamer entwickelte (Brain et al., 34). Die Pathologie der Vorderhornzellen war auch ungewöhnlich, da sie in einigen Fällen Anzeichen von Entzündung aufwies (Walton et al., 339; Norris et al., 241; Adams et al., 3). Der Mechanismus von diesem Zusammenhang bleibt unklar. Die Fälle mit Entzündung lassen an eine virale Ätiologie denken, wie es weiter unten bei Tieren beschrieben wird.

Peters und Clatanoff (263) berichteten über einen Patienten mit Makroglobulinämie und einem der PSM ähnlichen Syndrom. Sie beobachteten eine objektive Besserung während einer Chlorambuzil-Therapie. Die Abnormalität des Serumglobulins wurde jedoch nicht wesentlich verändert und die autoptische Untersuchung war unvollständig. Ein anderer Patient mit einer ALS-ähnlichen Krankheit sowie Lymphom mit Makroglobulinämie konnte subjektiv neurologisch gebessert werden während einer Therapie mit Plasmaphorese, welche die erhöhte Serumviskosität verminderte. In anderen Fällen schien angemessene Behandlung gegen Krebs zu keiner Besserung der ZNS-Erkrankung zu führen (Brain et al., 34, 35; Norris und Engel, 239; Norris et al., 241).

In einer Untersuchungsreihe bestehend aus 300 Fällen aller Typen von Motoneuronerkrankungen wurden bei 22 (7%) Patienten maligne Tumoren innerhalb von 5 Jahren seit Beginn der neurologischen Erkrankung entdeckt. Solche konkurrierenden Neoplasmen kamen bei Patienten mit eher langsam fortschreitenden der Muskelatrophie ähnlichen Anzeichen (die meisten waren Männer über 35) etwa zweimal so häufig vor, als bei Patienten mit ALS, progressiver BP und primärer Lateralsklerose. Die Neoplasmen traten am häufigsten im Retikuloendothelialen System (6 Fälle) und in den Lungen auf (5 Fälle). Zwei Patienten mit Myelom wurden während erfolgreicher Anti-Myelom-Therapie neurologisch signifikant gebessert. Ein anderer Patient mit einem ALS-ähnlichen Krankheitsbild und Hypernephrom wurde nach primärer Anti-Krebs Therapie in seiner neurologischen Symptomatik deutlich gebessert, wie es eindrücklich von Buchanan und Malamud (44) geschildert wurde. Demzufolge sollte also in den meisten Fällen einer MNK einem okkulten Karzinom nachgespürt oder die wirkungsvolle Behandlung

eines bekannten Karzinoms ausgeführt werden.

In der Literatur sind vier Fälle beschrieben worden, bei denen die ALS in Verbindung mit Gliatumoren vorkam. Norris und Engel (239) berichteten von 2 Fällen mit "diffus infiltrierendem Astrozytom 3. Grades; Barnard und Dilly (14) beschrieben die Kombination der ALS mit einem Glioblastoma multiforme und einem Oligodendrogliom.

T.W. Smith et al. (303) fanden im degenerierten lateralen corticospinalen Trakt der unteren Medulla und des Rückenmarks und in den Vorderhornzellen bei vorhandenem intrazerebralem Glioblastoma multiforme bizarre atypische Astrozyten zusammen mit Rosenthal-Fasern. Diese bizarren Astrozyten resultierten nicht aus direkter Infiltration des Tumors im Zerebrum. Es käme eine "maligne Transformation" und/oder eine intensive Reaktion der Degeneration des corticospinalen Traktes in Frage. Das Auftreten der Rosenthal-Fasern ist jedenfalls zum ersten Mal in dieser Kombination beschrieben worden.

8. Untersuchungen an Tieren

Duchen et al. (98) beobachteten eine "Wobbler"-Maus, bei der innerhalb des ersten Lebensmonats infolge autosomal rezessiver Mutation eine Degeneration von Motoneuronen vorkam.
In einer neuropathologischen Studie über die Wobbler-Maus beschrieben Andrews und Maxwell (8) prominente Vakuolen, die vom dilatierten endoplasmatischen Retikulum abstammten, wie sich elektronenmikroskopisch herausstellte. Ihre Mäuse starben innerhalb einiger Monate, obwohl Wobbler-Mäuse sonst gut ein Jahr lang leben (Duchen, 98). Obwohl dieses Modell nützlich ist, um Techniken und Hypothesen zu testen, so ist die Wobbler-Maus in Anbetracht des axoplasmatischen Flusses (Bradley und Jaros, 31), der genetischen Basis, des frühen Beginns und der vakuolären Degeneration ein unwahrscheinliches Modell für die PSM (Norris, 239).

Von besonderem Interesse - sowohl für die postinfektiöse Muskelatrophie als auch für die karzinomatöse neuromyopathie - ist die subakute Vorderhornerkrankung, die bei gewissen Mäusen durch

einen Typ C eines RNA-Virus (Entdeckt von Gardner und Officer et al., 130) hervorgerufen wird. Dieses latente Virus kann von einer infizierten trächtigen Maus auf ihre Nachkommen übertragen werden. Die Krankheit entwickelt sich allmählich nach vielen Monaten. Bei einigen Mäusen entwickeln sich Lymphome; eine etwa gleiche Anzahl wird gelähmt durch spinale Schädigungen, bestehend aus Gliosis und neuronaler Degeneration. Letzteres beruht wahrscheinlich auf der viralen Replikation in den Motoneuronen (Gardner et al., 130). Andrews und Gardner (7) berichteten im Detail über die Pathologie der Motoneurone. Das zahlreiche Vorkommen von Lymphomen in diesen Mäusen erhebt die Frage über die Bedeutung dieses Zustandes für die meisten menschlichen Fälle der Motoneuronerkrankung.

Bei der Überprüfung von 31 Patienten mit ALS auf eine MNK, wie sie über die Mäuse beschrieben worden ist, wurde kein familiär exzessives Auftreten von Lymphomen oder anderer maligner Tumoren - wie in der Kontrollgruppe (24 Fälle) - beobachtet. Neutralisierende oder komplementbindende Antikörper gegen das Typ C Virus, das von den auf natürlichem Weg gelähmten Mäusen isoliert worden ist, wurden in den 40 ALS-Patienten - einschließlich 5 Fälle aus Guam - nicht gefunden. Elektronenmikroskopische Überprüfung von Gehirn und Rückenmark von 6 ALS-Patienten in Los Angeles und 2 von Guam enthüllten keine Typ C Viruspartikel in den Vorderhornneuronen oder an anderen Stellen. Diese negativen Befunde, die keinesfalls entscheidend sind, können keine ätiologische Assoziation zwischen der ALS und der offenen Aktivität des Typ C Virus herstellen (Gardner et al., 131).

Ein anderes Modell sei in Erinnerung gerufen, bei dem es sich um das übertragbare Zungenkarzinom von Affen handelt, das von Klüver und Weil (191) beschrieben worden ist. Sie fanden einen Herdenaffen mit spontanem Zungenneoplasma und Muskelatrophie. Es gelang, dieses Karzinom auf andere Affen zu übertragen, die dann auch Muskelatrophie entwickelten.

9. ALS und Parkinsonismus-Demenz-Komplex in Guam

Völlig ungeklärt ist immer noch die Ätiologie und Pathogenese der endemischen familiären ALS unter den Chamorros der Marianen-Insel Guam (Erbslöh, 111). Während die endemischen Häufungen von ALS auf der Halbinsel Kii in Japan 20 - 33 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr aufweisen - gegenüber weltweit durchschnittlich 1,5 Neuerkrankungen an sporadischer ALS auf 100.000 Einwohner pro Jahr - erkranken in Guam bei nur 37.000 dort lebenden Chamorros jährlich 13 - 15 Patienten neu; das entspricht einer Morbiditätsrate von ca. 40 pro 100.000 Einwohner.

Die Todesfallrate bei ALS erreicht in Guam mit insgesamt 11 % aller verstorbenen Männer über 20 Jahre und 6 % der Frauen fast das 100-fache der Todesfälle an sporadischer ALS in Nordamerika und Westeuropa (0,1 %). Das zweite in Guam endemische degenerative Nervenleiden, der Parkinsonismus-Demenz-Komplex, erreicht bei ca. 8 - 10 Jahren späterem Manifestationsalter ebenfalls eine Todesfallrate von insgesamt 12 % der männlichen und 5 % der weiblichen Einwohner. Auf einigen der wenigen besiedelten benachbarten Marianen-Inseln sind weitere Fälle von familiärer ALS beobachtet worden.

Differential diagnostisch ist der Chamorro-Typ der ALS von der hereditären wie von der sporadischen Form zu unterscheiden. Die Erkrankung beginnt ebenso wie die hereditäre fast ein Jahrzehnt früher als die klassisch sporadische ALS von Charcot, nämlich im Mittel mit 42 Jahren (in 80 % der Fälle zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr) statt mit 52 Jahren wie bei der sporadischen ALS (in 90 % zwischen 40. und 70. Lebensjahr). Eine positive Familienanamnese ist bei dem Chamorro-Typ in fast 60 % gegeben, also rund 10 Mal häufiger als bei der nicht endemischen ALS von Nordamerika und Westeuropa. Der Chamorro-Typ beginnt in mehr als der Hälfte der Fälle mit Lähmungen und Atrophien an den Händen - gegenüber 30 % bei der sporadischen Form - und in der Mehrzahl der Fälle geht die Spastik der Atrophie voraus.

Bei den Chamorros verläuft die familiäre ALS etwas langsamer, im Durchschnitt über 4 Jahre zum Tode; 20 % überleben die 5-Jahres-

spanne, 5 % leben noch 10 Jahre nach dem Beginn der Erkrankung. Bei etwas mehr als 10 % der Fälle werden in der Endphase der Erkrankung bei den Chamorros Parkinson-Symptome und Erscheinungen des dementiellen Abbaus noch deutlich, während beim primären Parkinsonismus-Demenz-Komplex umgekehrt das Hinzutreten einer ALS eine seltene Ausnahme darstellt.

Neuropathologisch zeigen praktisch alle Todesfälle gleichzeitig histologische Veränderungen im Sinne des Parkinsonismus-Demenz-Komplexes. Dieser hat eine offensichtlich längere Latenzzeit und geht mit lebhaften Neurofibrillenveränderungen in den degenerierten Zellen der Stammganglien bis hinunter in das Rückenmark einher.

Noch unbekannte exogene Faktoren (slow infection, Intoxikation?) spielen bei dem Chamorro-Typ der ALS sicher eine Rolle. Darüber hinaus liegt die Annahme eines wenig durchschlagkräftigen dominant erblichen Prinzips nahe.

Ein Vergleich zwischen der ALS auf Guam und auf der japanischen Halbinsel Kii führt zur Schlußfolgerung, daß die Neuropathologie im Wesentlichen die gleiche ist. In beiden Gruppen kommen Alzheimers intrazytoplasmatische Neurofibrillenhaufen vor und die vielkernigen Nervenzellen weisen auf eine pränatale Entwicklungsstörung des Nervensystems hin (Shiraki und Yase, 217).

10. Motoneuronkrankheit in Nigeria

Die MNK - besonders ALS und PSM - scheint bei nigerianischen Afrikanern verglichen mit den Weißen in einem verhältnismäßig frühen Alter aufzutreten (Osuntokun, 257). Ein relativ frühes Vorkommen der MNK wurde auch über Afrikaner in Rhodesien berichtet (Wall und Gelfland, 337) mit Beginn bei durchschnittlich 36 Jahren verglichen mit dem Durchschnittsalter der Nigerianer, das bei 39, 38 und 26 Jahren bezüglich der ALS, PMA und CSMA liegt. Bei den Chamorros auf Guam liegt der durchschnittliche Beginn der ALS bei 45 Jahren (Elizan et al., 104) im Vergleich zu den Weißen mit 53 Jahren und den Japanern mit 52 Jahren (Yase, 358). In Teilen Indiens und Südostasiens befällt die MNK relativ junge Leute im

3. und 4. Jahrzehnt (Spillane, 304; Jagannathan, 180). Die männlichen Patienten überwiegen die weiblichen wie auch bei anderen Rassen. Es gibt keinen Beweis für eine familiäre Prädisposition unter den Nigerianern wie es in Guam gefunden wurde (Plato et al., 265), wo die Brüder von Patienten unter einem fast viermal höheren Risiko stehen, als die allgemeine Bevölkerung.

5 der 92 nigerianischen Patienten, d.h. 5,4 % (4 mit ALS und 1 mit CSMA) hatten Poliomyelitis in der Kindheit. Mehrere Autoren machten auf den Zusammenhang zwischen vorausgehender Poliomyelitis und späterem Auftreten der MNK aufmerksam (Zilkha und Payiling Wright, 362; Campbell et al., 54; Mulder et al., 236). Campbell, Williams und Barltrop (55) berichteten, daß 5 % von 74 Patienten mit MNK in der Kindheit Poliomyelitis durchgemacht hatten. Es gibt Anhaltspunkte, die dafür sprechen, daß die sich mehrere Jahre nach einer Poliomyelitis entwickelnde ALS eine günstigere Prognose hat (Mulder et al., 236). Das Poliomyelitis-Virus kann in Entwicklungsländern weitverbreitete subklinische Infektionen verursachen (Trowell, 327). Wenn Poliomyelitis eine prädisponierende Ursache der MNK in Entwicklungsländern Afrikas ist, so ist es spekulativ anzunehmen, daß dies die günstigere Prognose der MNK in Nigeria erklären könnte.

Die Assoziation zwischen Trauma und MNK, die zuerst von Collier und Adie (69) beschrieben worden ist und seither von anderen nachdrücklich betont wurde (Vejjajiva et al., 334), wird durch diese nigerianische Studie weiter unterstützt. Man weiß, daß ein Trauma den Sitz der Paralyse bei akuter Poliomyelitis prädisponieren oder determinieren kann oder daß es andere neurologische Krankheiten wie multiple Sklerose (Miller, 226) auslösen kann. Es wurde angenommen, daß die neuropathologische Basis für diese Traumawirkung dem Reflex der Vasokonstriktion in den Segmenten des Rückenmarks, die die verletzten Regionen innervieren zuzuschreiben ist (Field, Grayson und Rogers, 116), wodurch solche Regionen auf schädigende Substanzen und Infektionen bevorzugt pathologische Effekte entwickeln.

In Fällen von MNK im Zusammenhang mit einer Bleivergiftung könnte die Ruhigstellung nach der Verletzung die Demineralisierung der

Knochen verursacht haben und im Knochen gelagertes Blei freisetzen (Campbell et al., 55).

Die Prognose der ALS und PSM der Nigerianer ist ähnlich jener wie sie über die Chamorros berichtet wird, obwohl die nigerianischen Patienten wie auch die Afrikaner in Rhodesien (Wall und Gelfland, 337) viel länger zu überleben scheinen als die Chamorros. Unter den Nigerianern ist die Prognose nicht so ernst wie bei den Weißen, deren durchschnittliche Überlebensdauer 3 Jahre beträgt (Vejjajiva et al., 334), obwohl es gelegentlich Fälle gibt mit langer Überlebenszeit bis zu 17 Jahren. In dieser Studie betrug die durchschnittliche Überlebensdauer für 13 Patienten mit ALS 6,1 Jahre, für 60 Patienten , die am Ende der Studie noch lebten 6,8 Jahre und bei Patienten mit PSM, die am Ende der Studie noch lebten 5,5 Jahre. Mehrere Patienten überlebten 10 oder mehr Jahre seit Beginn der Krankheit. Nigerianische Afrikaner, die an MNK litten und Bulbärparalyse entwickelten, können mehrere Jahre überleben, besonders wenn sie zu Beginn der Krankheit jung sind. In dieser Hinsicht steht die ALS der Nigerianer in enger Beziehung zu jenen auf Guam, ohne aber eine überzeugende Assoziation der MNK mit Parkinsonismus und Dementia aufzuweisen. Unglücklicherweise sind an nigerianischen Patienten keine neuropathologischen Untersuchungen ausgeführt worden, um zu bestimmen, ob Alzheimers Neurofibrillenhaufen, granulovakuoläre Degeneration und "senile Plaques" wie sie im zerebralen Cortex der Chamorros gefunden wurden auch vorhanden sind.

Weitere Nachforschungen sind notwendig, um Faktoren zu finden, die für die Pathogenese der MNK der Afrikaner verantwortlich sind und die günstigere Prognose erklären. Einige Fälle von MNK im Zusammenhang mit Bleivergiftung sind bekannt geworden, eine verlängerte Überlebenszeit von 16 und mehr Jahren zu haben (Campbell et al., 55). Die Bestimmung von Blei in den Knochen und Seren der an MNK leidenden Afrikaner mit langer Überlebenszeit kann wertvolle Informationen liefern. Bei keinem der Patienten dieser Studie ergaben sich Anhaltspunkte für eine Bleiexposition und die hämatologischen Tests ergaben in keinem Fall basophile Tüpfelung, was an eine Bleivergiftung denken ließe.

In den Schwerpunktgebieten der MNK in Japan ergaben Boden- und Wasserproben einen hohen Mangangehalt (Yase, 358). Ähnliche Nachforschungen sollten in anderen Gegenden ausgeführt werden. Ein hoher Prozentsatz verdünnter Seren von weißen Patienten mit ALS wirkte toxisch auf Motoneuron-Gewebekulturen der Maus (Wolfgram und Myers, 354). Ähnliche Studien sollten auch unter anderen Rassen ausgeführt werden. Diätetische Intoxikationen sollten als ätiologische Faktoren unter den Afrikanern ausgeschlossen werden. Unter 320 Nigerianern mit tropischer ataktischer Neuropathie, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit Cassava Diät, chronischer Cyanidintoxikation und in geringerem Ausmaß mit Vitamin B Mangel steht (Osuntokun, 255, 256), wurden 13 Patienten gesehen, die weitverbreitet Faszikulationen und elektromyographische Anzeichen von ausgedehnter Erkrankung der spinalen Motoneurone im Zusammenhang mit Parkinsonismus, zerebellärer Degeneration und Dementia aufwiesen. Es ist spekulativ, ob die Cyanidnuss (eine reiche Quelle cyanogenetischer Glykoside, eine Hauptquelle an Kohlehydraten für die Chamorros) eine ätiologische Signifikanz in der Pathogenese der MNK aufweist, aber in Nigeria wurden keine biochemischen Beweise für eine chronische Cyanidintoxikation mit MNK gefunden.

V. Therapie

1) Grundlegende Medikation und Maßnahmen zur Besserung der Muskelfunktion

PSM und ALS richten - wie nur wenige progressive unheilbare Krankheiten - eine körperliche, psychische und finanzielle Zerstörung tragischen Ausmasses an (Hanlan, 157). Es ist um so tragischer, da Bewußtsein, Intellekt und geistig-seelisches Empfinden bewahrt bleiben. Das typische unerbittliche Fortschreiten demoralisiert häufig den Patienten und all jene, die sich um ihn bemühen, einschließlich des Arztes im Ermangelung therapeutischer Vorschläge aus der Literatur (Norris, 239).

Die meisten Patienten werden von Ärzten weiter verwiesen, deren grundlegende Medikation bereits aus Pankreatin, Vitamin E und Mineralien bestand. Das kann weiterhin gegeben werden; Vitamin B_1, B_6, B_{12} werden wegen ihrer Bedeutung im neuralen Stoffwechsel hinzugefügt, auch wenn sie in der Erkrankung der Motoneurone keine Rolle zu spielen scheinen. Es scheint - schreibt H.v.Monakov (230) - daß in vereinzelten Fällen eine über Jahre durchgeführte Therapie mit hohen Dosen von Tocopherol (Vitamin E, 60 mg/die) das Fortschreiten der Krankheit lange Zeit hintanzuhalten vermag.

Neuromuskuläre Blocker, wie Tubokurarin und Succinylcholin, die gewöhnlich in der Anästhesie als Zusatz gegeben werden, sollten bei den Motoneuronerkrankungen vorsichtig gegeben werden, wegen möglicher Defekte in der neuromuskulären Übertragung. Andererseits sind weniger starke Pharmakas wie Chinin, Chinidin, Kalziumsalze und besonders Diazepam nützlich, um schmerzhafte Muskelkrämpfe und Spastik zu lindern. Der myasthenische Zustand und die abnorme Potenzierung (EMG) bieten weniger Gelegenheit zur Anwendung von Neostigmin, Pyridostigmin (Mulder et al, 235), Guanidin (Norris, 243) und verwandter Pharmakas. Niedrige Dosierung des letzteren bewirkt oft etwas Besserung. Ansteigende Dosierungen ermöglichen dagegen keine weitere Besserung wie bei Myastenia gravis. Guanidin wirkt auch an der Synapse

(Elmqvist und Lambert, 105) und sowohl die PSM als auch die ALS schienen dadurch bei einigen Patienten stabilisiert zu werden (Norris, 243; Norris et al., 249). Spontanes Anhalten oder Besserung kann in diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden (Engel et al., 110). Bei anderen Patienten schienen verschiedene Kombinationen von Guanidin und Neostigmin vorübergehend Besserung gebracht zu haben. Der Besserungserfolg des Guandidins liegt höchstwahrscheinlich nicht in der direkten Wirkung auf die Synapse, da ein deutlicher Nutzen erst nach dreimonatiger Behandlungsdauer beobachtet wurde (Norris et al., 249).

2) Behandlung des Speichelflusses

Speichelfluß und Aspiration des Speichels sind häufige Probleme im späten Verlauf der PSM und früher bei der ALS. Anwendung von Belladonnatinktur, Methantelin und Amitriptylin sind nützlich sowohl einzeln oder in Kombination, um den verstärkten Speichelfluß zu reduzieren. Falls diese Medikation nicht ausreicht, kann eine niedrig dosierte Bestrahlung der Speicheldrüsen hilfreich sein (Smith und Goode, 302).

3) Tracheotomie
Künstliche Ernährung

Wegen des ungewissen Effektes irgend einer medikamentösen Behandlung und dem üblichen Verlauf der ALS und der PSM ist die Tracheotomie nur selten und in sehr vorsichtig ausgesuchten Fällen zu empfehlen. Diese Patienten benötigen gewöhnlich einen Nasen-Magen-Schlauch, um die Ernährung aufrecht zu erhalten. Gastrostomie kann öfters als Tracheotomie in Betracht gezogen werden, ist aber auch sehr sorgfältig zu überprüfen. Die meisten Patienten tolerieren gut einen weichen Nasen-Magen-Schlauch für mehrere Wochen, während denen der Verlauf kritisch abgeschätzt werden kann. Wenn es den Anschein hat, daß die Schwäche der Bulbären- und der Atemmuskulatur zu rasch fortschreitet, um mehr als wenige Monate überleben zu können, so ist die Gastrostomie nicht indiziert. Ösophagotomie kann auch erwogen werden.

4) Behandlung der Dysphonie, Schlaflosigkeit, Obstipation

Eine Besserung der Dysphonie durch Injektion von Silikon lateral des betroffenen Stimmbandes kann in Betracht gezogen werden, wenn eine unilaterale untere motorische Kehlkopflähmung vorliegt (Smith et al., 301). Dies darf bei den meisten Patienten mit MNK nicht angewendet werden. Über cricopharyngeale Myotomie wurde berichtet, um das Schlucken zu erleichtern (Mills, 227) besonders in gewissen Fällen von oberer motorischer Dysphagie. F. Norris (239) hat auch Besserungen nach dieser Operation gesehen, wenn die Medikation mit Diazepam die gesteigerte cricopharyngeale Muskelaktivität nicht reduziert hat.

Probleme mit Schlaflosigkeit und Verstopfung kommen schließlich auf die meisten Patienten mangels natürlicher körperlicher Aktivität zu. Diese Symptome können oft teilweise durch Ermutigung zur Aktivität in milden Fällen und durch Anwendung angemessener Medikamente in schweren Fällen erleichtert werden. Die Toleranzentwicklung erfordert oft systematische geduldige Suche nach geeigneten Pharmakas.
Im allgemeinen sollte jedes andere medizinische Problem wenn möglich energisch behandelt werden.

5) Depressionen

Reaktive Depression ist mit fortschreitender Lähmung häufig und kann auch im frühen Stadium der Krankheit vorkommen, wenn die Diagnose nicht feinfühlig mitgeteilt wird. Sedativa, Tranquillizer und Antidepressiva sind gewöhnlich nur in betäubender Dosierung von Nutzen. Diese Depression ist deutlich verschieden von jenen, die häufig in anderen chronischen Krankheiten und in der Psychiatrie gesehen werden: Suizid z.B. ist selten bei Patienten mit ALS und PSM. Aran (9) beschrieb den starken, energischen Intellekt dieser Patienten, der dafür verantwortlich ist, daß sie so selten im Suizid Zuflucht nehmen.

6) Suche nach Neoplasmen
Physikalische Therapie

Obwohl die Assoziation mit einem Karzinom eine Streitfrage ist, kann die Entdeckung des Neoplasma eine therapeutische Gelegenheit anbieten, die mit der angemessenen Krebstherapie fortgesetzt werden sollte. Eine Ausnahme wäre die Behandlung eines langsam fortschreitenden oder weit verstreuten Neoplasmas in einem Patienten mit langwährender und weit fortgeschrittener neurologischer Krankheit.

Physikalische Therapie scheint wenigstens zeitweise allen Patienten mit MNK gut zu tun und zwar besonders jenen, die vernachlässigt worden sind (Lenman, 203). Die Patienten mit PSM und ALS zeigen Anzeichen einer Überempfindlichkeit im Gebrauch ihrer atrophischen Gliedmassen, die sie sich nicht zu gebrauchen trauen. Es sollten ihnen regelmäßige Programme mit aktiven Übungen vorgeschrieben werden im frühen Stadium der Krankheit, wobei dann bei starker Lähmungsentwicklung in zunehmenden Masse passive Therapie ausgeübt werden sollte. Die Bewegungstherapie ist wichtig, um Kontrakturen zu verhindern, welche die Bewegungsunfähigkeit der primären Erkrankung verschlimmern würden. Eine Vorsichtsmaßnahme ist das Vermeiden von Erschöpfung; eine weitere Vorsichtsmaßnahme besteht in der periodischen Überprüfung der Schultern auf Subluxation, die fast unvermeidlich bei PSM und weniger häufig bei ALS ist. Schienen, Binden und Gurte sind auch nützlich und sollten verwendet werden, wenn sie angebracht sind.

7) Maßnahmen in der terminalen Phase

In der terminalen Phase der PSM und ALS kann das körperliche Leiden verhältnismäßig gering sein, im Vergleich zur bewußt erlebten, äußerst qualvollen Angst. Die Ernährung wird gewöhnlich mit einem Nasen-Magen-Schlauch aufrecht erhalten. Speichel und Trachealsekret sind häufig abzusaugen. Die Harnblase wird katheterisiert, wobei es oft zur Infektion oder Obstruktion des Harnweges kommt. Der gelähmte Patient kann sich nicht mehr mit seiner Familie oder mit dem Pflegepersonal verständigen.

Manche Patienten haben starke Schmerzen von Muskelkrämpfen, unbeweglichen Gelenken und vom stundenlangen Liegen auf den selben Druckstellen. Die rege Aufmerksamkeit des Pflegepersonals einschließlich der Bewegungstherapie der großen Gelenke und der Gebrauch einer Matratze mit alternierendem Härtegrad können diese Probleme bedeutend erleichtern. Ansteigende Dosierungen von Diazepam halten die schmerzhaften Muskelkrämpfe unter Kontrolle. Die großzügige Verschreibung in ansteigender Dosierung von Dolantin oder Morphin kann zu diesem Zeitpunkt indiziert sein.

Der sterbende Patient sollte auch vor so aufdringlichen und unnötigen Eingriffen, wie Tracheotomie und Gastrotomie, geschützt werden. Zu diesem Zeitpunkt kommt es nicht darauf an, ob die fortschreitende Ateminsuffizienz von einer Pneumonie, einer Embolie von den Beinvenen oder einem Fortschreiten der neuronalen Degeneration verursacht wird. Man sollte dem Patienten nur noch soviel wie möglich Erleichterung schaffen. Der Tod scheint gewöhnlich infolge verschiedener Kombinationen von Aspirationspneumonie, Bronchopneumonie und CO_2-Narkose einzutreten.

8) Therapie der Bulbärparalyse

Auch hier bleibt nur die Beschränkung auf pflegerische Maßnahmen möglich (Colmant, 70). Das Essen macht große Schwierigkeiten. Zerkleinerte Nahrung wird empfohlen und nicht nur die Konsistenz, sondern auch die Temperatur sollte während des langwierigen Essens kontrolliert werden. Für hilflose Patienten, die die Transportfunktion ihrer Zunge verloren haben, ist die richtige Kopfhaltung (Beugestellung beim Schlucken zur Kompensation der atrophierten Schlundmuskeln) sehr wichtig, um das Aspirieren der Nahrung zu vermeiden. Man sollte niemals den Patienten beim Essen antreiben, sonst würden die Probleme nur verschlimmert. Das Essen ist mit großer Angst verbunden und wenn sich ein Patient verschluckt oder einen Hustenanfall bekommt, so muß man ihm Zeit lassen, damit er sich wieder davon erholen kann. Es wäre taktlos, wenn sich die Schwester mit jemand anderem unterhalten würde, während sie den Patienten füttert. Im späten Stadium ist das Anlegen einer Magenfistel unvermeidlich. Sorgfältige klinische und

radiologische Untersuchungen sollten ausgeführt werden, um den optimalen Zeitpunkt für Tracheotomie und Gastrotomie zu wählen (Bosma, 30). Die mechanischen Beatmungsgeräte können hilfreich sein. Erbslöh et al. (112) halfen einem 45jährigen Patienten über mehrere schwere Atemkrisen hinweg mittels manuell unterstützter Beatmung. Popova (268) diskutierte die Konsequenzen von langfristig unterstützender Beatmung. Durch Tracheotomie, Luftröhrenpflege, künstliche Beatmung etc. wurde es Patienten ermöglicht, schwere Krisen zu überstehen und die Überlebenszeit um 9 Monate bis 3 Jahre zu verlängern.

Mechanische Ventilation führt leicht zu einer kompensierten oder teilweise kompensierten Alkalose und zu einer sekundären metabolischen Azidose im Zusammenhang mit einer entzündlichen Bronchopneumonie oder mediastinalen Schädigung. Die Gefahr der Hyperventilation ist bei Patienten mit unterstützter Atmung in Betracht zu ziehen. Fantoni et al. (113) berichteten, daß die Anwendung eines Respirators die Behandlung zu Hause ermöglichen könnte; ihr 57jähriger Patient war nach 15monatiger unterstützter Beatmung in einem zufriedenstellenden bronchopulmonalem Zustand.

Ein unkontrollierbarer Speichelfluß ist sehr quälend.
Goode und Smith (139) berichteten über verschiedene Behandlungsmethoden:
Anticholinergische Medikation, Strahlentherapie, chirurgische Entfernung der Speicheldrüsen und Abbindung der Ausführungsgänge der Speicheldrüsen.
Die letztgenannten Autoren empfahlen auch eine Durchtrennung der Chorda tympani und des Gehörnerven. Dadurch konnte die Speichelproduktion um 95 % verringert werden, ohne daß sich eine Mundtrockenheit entwickelte. In Anbetracht der schweren zugrundeliegenden Krankheit fällt der Geschmacksverlust infolge der Operation nicht ins Gewicht.

Die richtige Kopfhaltung ist äußerst wichtig. Nackenstützen und Kopfkissen sollten so angeordnet werden, so daß Patienten mit schwerer Genickmuskelschwäche ihren Kopf so bewegen können, um den Speichelfluß zu beseitigen. Auch während des Schlafes ist es wichtig, die korrekte Kopfhaltung zu überwachen.

Wegen der Dysarthrie oder Anarthrie kann sich der Patient nur noch schriftlich mitteilen. Da aber die oberen Gliedmassen oft gelähmt sind, müssen andere Hilfsmittel angewendet werden. Adams (1) wie auch Bragstad (32) befestigten eine kleine Lampe an des Patienten Stirn, wodurch ein Lichtpunkt auf eine Tafel am anderen Ende des Bettes geworfen wurde. Auf der Tafel standen die wichtigsten Wünsche oder Bedürfnisse des Patienten oder sogar das Alphabet. Eine Art Morse Code kann man entwikkeln, in dem eine gewisse Anzahl von Signalen eine Aussage beinhalten. Das unvermeidliche Fortschreiten der Krankheit gibt einem Elektro-Pharynx nur vorübergehenden Wert. Swezey et al. (312) beschrieben einen komplizierten Apparat, der Morsesignale, die der Patient mit einem Minimum an Anstrengung und Bewegung zustande brachte, in gedruckten Text übersetzte. Es sei darauf hingewiesen, daß Pflegepersonen einen Patienten, der langsam und mit großen Schwierigkeiten spricht, sehr laut ansprechen. Es ist sehr quälend für diese Patienten, mit Babysprache angeredet zu werden oder wie wenn sie schwachsinnig wären. Keine medikamentöse Behandlung ist letzten Endes erfolgreich gewesen, wenn auch prostigmin-ähnliche Verbindungen zeitweise das Schlucken erleichtern können. Hartmann und von Monakov et al. (230) schlugen andere Pharmakas vor, als sie herausfanden, daß die Vitamine der B-Gruppe, Glykokoll und Glutaminsäure zwecklos sind. Subcutane Anwendung von Strychnin kann vielleicht die Muskelkraft verstärken und das Schlucken erleichtern, aber es scheint den Verlauf der Krankheit zu beschleunigen. Langdauernde Anwendung von Methardienon kann auch nützlich sein.

Brown und Müller (41) berichteten, daß sich die prämorbide Persönlichkeit zu einem erstaunlichen Grad in den Patienten widerspiegle und heiter blieb (einschließlich solcher mit und ohne BP), selbst wenn die Patienten den Ausgang kannten. Diejenigen jedoch, die mit den Patienten in Kontakt stehen, müssen feststellen, daß die subjektive heitere Stimmung schnellen Stimmungswechseln unterliegt und daß den Stunden von relativer Ausgeglichenheit Perioden von Angst und sogar Panik folgen können. Für jeden, der an der Pflege dieser Patienten Teil hat, ist die Selbstbeschreibung von Enid Henke (164) sehr aufschlußreich, wie auch jene von Valerie Morton (231). Letztere hielt

die Kommunikation mit einem Morsesystem aufrecht, woraus zahlreiche Fehler durch Gedankenlosigkeit und Mangel an Einsicht der sich um den Patienten bemühenden Menschen hinsichtlich des Umgangs mit dem in Agonie liegenden Patienten hervorgehen.

9) Behandlung der Ophthalmoplegie

Eine spezifische Therapie gibt es nicht (Rowland, 286). Mit chirurgischen Eingriffen versuchte man die Ptosis zu korrigieren. Die Resultate fielen verschieden aus (Stanworth, 306; Zaubermann et al., 360). Manchmal waren sie gut und manchmal erforderten sie wiederholte Eingriffe, da das Fortschreiten der Krankheit den Operationserfolg zunichte machte. Die Schwäche des m. orbicularis oculi und das Fehlen von Bell's Phänomen können dazu führen, daß sich Keratitis und corneale Ulzeration nach der chirurgischen Ptosiskorrektur bilden (Thiel, 319; Kirschbaum und Holland, 110). Kearns (188) mied den chirurgischen Eingriff bei Patienten mit Schwäche des m.orbicularis oculi. Walsh (338) warnte auch davor, auch wenn der orbicularis noch nicht geschwächt war, weil er später affektiert werden könnte. Andere warnten vor den Komplikationen wie Keratitis (Schwarz und Liu, 291; Dav idson, 81). Kosmetischen Korrekturen bei Ophthalmoplegie konnte man manchmal chirurgisch beikommen (Tarkkanen und Tommila, 316; Zaubermann et al., 360).

10) Anabolika und Hexahydrocoenzym Q_4

Frey et al. (122) versuchten eine Therapie der PSM mit einem anabolischen Steroid und Hexahydrocoenzym Q4, um deren Wirkung im Vergleich zur progressiven Muskeldystrophie und der genetischen Dystrophie der Maus abzuschätzen. Sie konnten jedoch weder eine klinische Remission noch eine Verzögerung des Verlaufs der Krankheit erzielen.

11) Antivirale Substanzen

Amantadin HCL ist wirksam gegen A2 Influenza (Togo et al., 321, 322) und kann auch die Jakobs Krankheit günstig beeinflußen (Braham, 33). In einer Versuchsreihe von 18 Patienten mit ALS

und 2 mit PSM, die Amantadin erhielten (200mg/die), zeigte sich keine nützliche Wirkung. 1 Patient mit ALS und einer mit PSM verschlimmerten sich deutlich (Norris, 246). Der letztere entwickelte sogar einen starken Aktionstremor.

Guanidin HCL ist in Vitro eine Anti-Poliovirus Droge (Crowther und Melnik, 73; Rightsel et al., 277) und ihr Gebrauch schien in einigen Fällen hilfreich gewesen zu sein (Norris, 239). Viele Patienten erfuhren jedoch das übliche Fortschreiten ihrer Krankheit. Nur in einem Fall vom klasischen Typ der ALS wurde die Krankheit unter Kontrolle gebracht (Norris et al., 239). Häufige Nebenwirkungen sind in Abhängigkeit von der Dosis Nausea, Vertigo und Ataxie. Die schlimmsten Komplikationen, die in 2 - 3 % der behandelten Patienten auftraten, waren Knochenmarksdepression (Norris et al. 248) und akutes Zunehmen der Lähmung. Letzteres könnte durch die vom Guanidin bewirkte axonale Entleerung der Acetylcholinspeicher zustande kommen (Norris, 249). Das schwach antivirale Agens Isoprinosin brachte auch keinen erkennbaren Nutzen.

VI. Diskussion

Die vielen Ähnlichkeiten in all den Nachforschungen können für die Unterstützung des folgenden Standpunktes verwendet werden, daß PSM einfach eine weniger aktive oder mehr beschränkte Form der ALS ist. Diese Ansicht vernachläßigt jedoch die reale klinische Erfahrung, daß die PSM einen langsameren Verlauf aufweist und die zentralen und bulbären Neurone bis in den späten Verlauf verschont und den Menschen häufiger befällt als ALS.

Die qualitativen neuropathologischen Ähnlichkeiten brauchen die Annahme nicht außer Acht zu lassen, daß die PSM eine eigene Krankheitseinheit darstellt, weil sich das pathologische Geschehen auf die Vorderhörner zu beschränken scheint. Wahrscheinlich bewirken verschiedene Krankheiten ein ähnliches pathologisches Bild (Norris, 239).

Eine andere Interpretation lautet, daß die PSM eine inkomplette Form der ALS ist, oder daß der pathophysiologische Prozess halt macht, bevor sich die Schädigung des zentralen Neurons zu einem signifikanten Grad entwickelt (Swank und Putnam, 310).

Dieser Standpunkt würde an Glaubwürdigkeit gewinnen, wenn bei den seltenen Jugendlichen mit ALS die beschränkte Krankheitsform mit langsamerem Fortschreiten häufiger als bei älteren Personen vorkäme. Aber die beschriebenen Fälle von juveniler ALS scheinen genauso maligne zu verlaufen wie jene der älteren Personen (Bruining, 42; Wohlfart und Swank, 348).

In der PSM spielt sich das Hauptgeschehen der Krankheit in den spinalen und peripheren kranialen Motoneuronen ab. Die Pyramidenbahn und die Betzzellen des Motorcortex werden verhältnismäßig oder vollständig verschont im Gegensatz zu ihrem typischen schweren frühen Befall bei der ALS. PSM kann also als der Prototyp der MNK angesehen werden.

Dieser Standpunkt würde Charcot's (63) Vorstellung von 1873 als eine beeindruckende Voraussage darlegen. Er glaubte, daß die PSM das primäre Geschehen der motorischen Systemdegeneration sei.

Norris (239) kann jedoch nach heutigem Wissen Charcot nicht beipflichten, daß die Muskelatrophie der ALS sekundär zur Pyramidenbahndegeneration auftrete. Eher könnte man sich eine Ausdehnung der spinalen Erkrankung auf die höheren motorischen Ganglien vorstellen (oder daß die Krankheit dort beginnt), woraus sich dann die ALS entwickelt. Solch eine Ausdehnung einschließlich des kritischeren Befalls der bulbären Neurone ist für den kürzeren Verlauf der ALS verantwortlich. In dieser Hinsicht kann es eine Ähnlichkeit zwischen PSM sowie ALS und den verschiedenen Affektionsgraden bei akuter Virus-Poliomyelitis geben. Wenn es eine genetisch determinierte Prädisposition für die Erkrankung der Motoneurone gibt (Vejjajiva et al., 335), so könnte eine solche Veranlagung die Krankheit in ihrer Ausdehnung begünstigen, was eher für das familiäre Vorkommen der ALS als der PSM spricht.

Es muß einen Grund für den späten bulbären Befall und für die Verschonung der Pyramidenbahn in der typischen PSM geben. Vergleichende Studien an Patienten mit PSM und ALS könnten die Pathophysiologie enthüllen, die im einen Fall jene Neurone verschont und sie im anderen Fall früh und zu einem schweren Grad befällt. Bisher haben diese Untersuchungen noch keine Früchte getragen. Aber dieses Vorgehen könnte einst zu neuen therapeutischen Ansätzen führen. Dies ist ein ausreichender Grund, um PSM von ALS zu unterscheiden. Bei diesen Nachforschungen wird es wichtig sein, die PSM von der frühen ALS mit abwesender oder verdeckter zentraler motorischer Dysfunktion zu unterscheiden. Verbesserte Methoden für die frühe Diagnose müssen entwickelt werden, und zwar nicht nur um bei der frühen Unterscheidung zwischen PSM und ALS zu helfen, sondern auch um eine Behandlung - wenn möglich bevor viele Neurone degeneriert sind - zu sichern (Cruveilhier, 74). Es kann schwierig sein, die frühe Diagnose der ALS und PSM zu stellen. Überdies sind die meisten Studien bis heute an weit fortgeschrittenen Fällen gemacht worden, um die feste Diagnose zu stellen, so daß ein pathologisches Geschehen im frühen Stadium oder bei späterer Maskierung nicht erkannt wird. Wenn verbesserte diagnostische Tests zur Verfügung stünden, könnten die Studien der frühen Fälle signifikante neue Daten liefern. Solche Techniken könnten auch eine raschere, objektive Abschätzung der Wirkungen von Medikationen erlauben.

Swank und Putnam (310) fanden, daß die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Krankheit in Beziehung zur Frequenz der Faszikulationen zu stehen scheint. Der Mechanismus der Faszikulationen ist ein vernachläßigter, vielleicht wichtiger Anhaltspunkt für die Pathophysiologie der ALS und PSM. Untersuchungen der Faszikulationen haben den Vorteil, daß sie am Lebenden ausgeführt werden können.

Faszikulationen verschwinden nicht durch spinale Anästhesie (Grund, 147; Swank und Price, 309) oder durch peripheren Nervenblock (De Jong und Simons, 86; Odom et al., 251; Forster und Alpers, 120). Faszikulationen verschwinden sofort durch Curarisierung (Forster und Alpers, 120) und durch Nervenresektion nach einem Intervall, das mit dem zeitlichen Verlauf der Degeneration der distalen Nerven übereinstimmt (Forster et al., 120). Demzufolge muß die Axonendigung ein Ort der Überreizbarkeit sein. Nur ein solcher Ort könnte die Untereinheit oder die ganze motorische Einheit über den Motor-Axon-"Reflex" erregen.

Fullerton und Gilliat (125) fanden jedoch in einer kleinen ALS-Serie keinen Beweis für diesen "Reflex". Ihre Beobachtung sollte ausgedehnt werden. Dieser Autor spricht nicht nur von der Anwesenheit des Motor-Axon-"Reflexes" bei ALS, sondern daß er auch für die Entstehung von Faszikulationen eine Rolle spiele.

Es wird angenommen, daß die axonale Sprossung der elektrographischen Vergrößerung des motorischen Einheitspotentials zugrunde liegt und daß sie mit entsprechenden neurophysiologischen (Guth, 151) und neurochemischen (Coers und Wolf, 68) Veränderungen einhergeht. Auch wäre die Überreizbarkeit dieser Sprossung keine Überraschung. Wahrscheinlich gibt es andere Mechanismen für die Faszikulation. Swank und Price (309) reduzierten die Faszikulationsaktivität durch spinale Anästhesie; Norris (240) beschrieb eine Synchronisation der Faszikulationen in verschiedenen Muskeln, die vom selben spinalen Segment versorgt wurden; er schlug vor, daß zentrale Sprossung solche synchrone Aktivität vermittle (Liu und Chambers, 207; Wohlfart, 351). Dieser Mechanismus, der die Faszikulationsaktivität entstehen läßt, ist mit dem Effekt des Nervenblocks vereinbar, der das

große motorische Einheitspotential des EMG eliminiert (Buchthal, 46). Der zentralen Sprossung wurde sonst keine funktionelle Bedeutung zuerkannt.

Viele Patienten berichteten über Faszikulationsaktivität, die Jahre vor irgend einem anderen Symptom auftrat. Möglicherweise war während diesem Intervall die neuronale Degeneration im Gange, die durch den Prozess der Sprossung maskiert wurde.

Vorausgehende Faszikulation könnte auch eine nur zufällig zusammentreffende gutartige Aktivität sein. Ein Versuch, die Sprossung in frühen Fällen durch elektrographische oder mikroskopische Techniken quantitativ zu erfassen, könnte dieses Problem lösen. Einen anderen Ausgangspunkt bildet die Auffassung der Dauer der Motoneuronerkrankungen.

Ein rätselhafter Aspekt der Faszikulation ist, daß sie in total gelähmten, schwer geschädigten Muskeln weiterhin vorkommt und zwar wie es scheint, lange nachdem die vollständige Denervation stattgefunden hat. Forster et al. (120) resezierten Teile von motorischen Nerven, die klinisch denervierte aber faszikulierende Muskeln versorgten. Die Faszikulationen kamen nach einem Intervall zum Stillstand, das der Dauer der Wallerschen Degeneration entsprach. Ihre Beobachtung deutet daraufhin, daß eine verbliebene Restinnervation existiert haben muß, was die Weiterleitung der Überreizbarkeit vermittelte.

Andere wichtige Probleme sind die Beziehungen zwischen Faszikulationen und dem Maß der Schwächeentwicklung, zwischen Faszikulation und den dazugehörigen Störungen der neuromuskulären Übertragung und die Differenzierung zwischen gutartiger Faszikulation und jener bösartigen in ALS und PSM (Trojaborg und Buchthal, 326). Ein Problem war in der Vergangenheit die objektive Analyse der Faszikulation, die von Augenblick zu Augenblick schwankt und von der Muskeltemperatur und -Aktivität abhängt. Hier könnte angewandte Computer-Technologie von Vorteil sein.

Der axoplasmatische Fluß muß in den MNK'en bestimmt werden, um die Möglichkeit des "Dying back" (Cavanagh, 59) zu testen.

Dies wird bei lebenden Patienten ein schwieriges Unterfangen sein. Wahrscheinlich gibt es keine Abnormalität dieses Flusses in der Wobbler Maus (Bradley und Jaros, 31).

Andere Studien, wie die Untersuchung der affektierten Neurone unter dem Elektronenmikroskop, sind angebracht. Aber sogar noch zuvor sollte das Wissen über die Motoneurone und wie sie von anderen Neuronen zu unterscheiden sind, vervollständigt werden. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich im gesunden Tier wie auch im Tiermodell über die adulte MNK wichtige Stufen, um irgendwelche signifikante Fortschritte zu erzielen. Was unterscheidet die sensorischen Neurone und ihr Myelin von den Motoneuronen und deren Faserzügen?
Welche Besonderheit der oculomotorischen Neurone verschont sie so regelmäßig bei den Motoneuronerkrankungen?

Es wurden in dieser Richtung einige Schritte gemacht. Hirsch und Chen (174) gelang es, mehrere Enzymaktivitäten in einzelnen Neuronen zu quantifizieren. Die histochemischen Untersuchungen von Campa und Engel (53) ergaben, daß die Vorderhornneurone, Interneurone und Gamma-Motoneurone reicher an oxidativen Enzym-Aktivitäten in den Mitochondrien waren als die Alpha-Motoneurone. Die Vorderhornneurone waren durch höhere Entladungsfrequenzen typisiert. Die Alpha-Motoneurone (sowohl bei motorischen Einheiten für langsame als auch für schnelle Zuckungen) sind reicher an Phosphorylaseaktivität und Glykogen und sind somit besser auf anaerobe Glykolyse vorbereitet.

Es besteht nicht einmal Klarheit darüber, ob die großen oder kleinen Neurone der Vorderhörner bevorzugt bei PSM und ALS angegriffen werden. Dieser Punkt könnte durch Studien der spinalen Wurzeln und der peripheren Nerven bestimmt werden, weil die Arbeit von Hennemann et al. (165) und Olson et al.(253) darauf hinweist, daß die Durchmesser der Nervenfasern die relative Größe der zugehörigen Neurone widerspiegeln. Mehrere Nachforschungen lieferten widersprüchliche Ergebnisse in der PSM. Wohlfart und Swank (348) benutzten eine histologische Methode und fanden, daß die Fasern mit kleinem Durchmesser in den Vorderhornwurzeln verschont geblieben waren. Blom et al. (23)

und Lambert (199) interpretierten die Daten der Leitungsgeschwindigkeiten als einen uneinheitlichen Verlust sowohl dicker als auch dünner Fasern. Miglietta (225) verwendete eine Doppelreiz-Methode für eine Nervenleitungsstudie, was eine Verschonung der Fasern mit großem Durchmesser anzeigte. Seine Ergebnisse stehen in einem rätselhaften Konflikt mit den histologischen Studien von Wohlfart und Swank (348).

Ebenso unklar ist, ob die frühe Veränderung der Nisslschollen einen primären oder sekundären Prozess anzeigt; so könnte z.B. die abnormale Aktivität, die durch Faszikulationen verursacht wird, die im Lichtmikroskop sichtbare Chromatolyse einleiten. In 2 Fällen mit ALS und in einem mit möglicher PSM fand Yakushina (357) histochemische Beweise von vermehrter RNA in den Motoneuronen. Dieses Resultat sollte auf weitere Fälle angewendet werden, wobei feinere Techniken für die RNA-Analyse benützt werden sollten.

Die Verschonung der sensorischen Neurone und Nervenstränge kann ein Indiz dafür sein, daß sie Widerstand gegen den pathologischen Prozess entwickeln können. In den peripheren Nerven scheinen die dicken Fasern verhältnismäßig widerstandsfähig gegenüber Ischämie zu sein (Shahani und Kusssel, 294), was wahrscheinlich die Basis für die verminderte postischämische Parästhesie in der MNK ist (Poole, 267). Enzymatische oder metabolische Studien über die MNK sollten das sensorische System mit einbeziehen.

Mit den Kommentaren über Lipofuszinanhäufung und "pigmentäre Atrophie", wie sie im Abschnitt über Neuropathologie diskutiert wurden, ist nicht ein Ablehnen einer Störung der neuronalen Lipidnebenprodukte in PSM und ALS gemeint. Die Motoneuronlipofuszinosis kann in der Tat ein hervorstechender Anteil bei adulter Lipidosis sein (Pallis et al., 259). Ein wichtiges Gebiet für die zukünftige Forschung ist die Anwendung von Techniken für semiquantitative neuronale Lipidmessungen (Kristensson und Sourander, 196; Packenberg, 258). Der systemische Lipidstoffwechsel beim Lebenden sollte mit den neuronalen Lipidmessungen postmortem verglichen werden. In ausgewählten Fällen kann eine Gehirnbiopsie (Engel, 109) eine günstige Gelegenheit für eine engere Wechselbeziehung schaffen.

Quarfordt et al. (270) erforschten eine Familie mit Typ IIA Hyperlipoproteinämie (familiäre Betalipoproteinämie), die in einer Generation von langsam progressiver proximaler, symmetrischer Muskelatrophie begleitet war. Letzteres stimmt am meisten mit dem adulten Beginn der W-K-W-Krankheit überein. Quarfordt (270) ahnte, daß die Assoziation einer Lipidkrankheit und Muskelatrophie in dieser Familie zufällig und ohne ätiologische Signifikanz für beide Krankheiten war, außer daß die zugrunde liegenden genetischen Defekte im selben Genom vorkommen könnten. Gustafson und Störtebecker (150) stellten das ungewöhnliche Vorkommen der Hyperproteinämie von Typ II A mit ALS fest und zwar besonders in Fällen mit kurz zurückliegendem Beginn, was für einen Risikofaktor sprechen könnte. In weiter fortgeschrittenen Fällen fanden sie eine Neigung zur Hyperlipoproteinämie vom Typ IV (Hypertriglyceridämie), die mit dem Plasmainsulin in Wechselwirkung stand und somit nur den Grad des funktionellen Muskelverlustes widerspiegeln könnte (Engel et al., 109).

Obwohl bisher die Suche nach einem Virus in ALS und PSM keine Früchte getragen hat, ist es wichtig, die Suche nach einem Virus fortzusetzen, da die Wahrscheinlichkeit einer langen Latenzperiode wie auch eines im Laboratorium zu haltenden Virusträgers besteht. Die bisherigen vergeblichen Nachforschungen können ein Indiz für die Schwierigkeit sein, das Virus zu isolieren, was nicht heißt,daß die Virusinfektion ausgeschlossen ist (Cremer et al., 72). Die gegenwärtige Forschung befaßt sich mit ZNS-Kulturen, der Untersuchung von Nierenbiopsien und autoptischen Materials auf virale Antikörper, der Untersuchung von frischem und frisch gefrorenem Blut und Liquor auf virale Antikörper und Komplementspiegel. Daneben werden antivirale Medikationen an Lebenden erprobt, was sowohl den Patienten eine Hoffnung gibt, wie auch ein indirektes Mittel ist, um eine mögliche Infektion zu entdecken.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die histochemischen und biochemischen Parameter der vergangenen Jahre (besonders 1970 bis 1976) aus der überwiegend englischsprachigen Literatur gesichtet und im Kapitel III Morphologie dargestellt. Aus dem bisher gesammelten Material läßt sich noch keine wissenschaftliche Methode ableiten, die dem Krankheitsbild der MNK als eine endgültige Erklärung hinsichtlich Aetiologie, Pathogenese und Therapie dienen würde. Die vielfältigen Untersuchungen führten aber zu interessanten Ergebnissen, die weiterer Bestätigung als auch Weiterführung der eingeschlagenen Forschungswege bedürfen. Die gelegentlich widersprüchlichen Aussagen einiger Untersuchungsergebnisse sollten nicht dazu dienen, die diesbezüglichen Ergebnisse oder Methoden abzulehnen, sondern sie müssen weiter eingekreist werden und als Anregung zu neuen Wegen beachtet werden.

Die Rolle, die das Lipofuszin in der Pathogenese spielt, ist noch nicht geklärt. Es müsste noch bestimmt werden, ob das Lipofuszin wie auch die corpora amylaceae quantitativ oder qualitativ verändert sind.

Das Vorkommen der neurofibrillären Degeneration scheint der Aufmerksamkeit in den meisten Fällen von PSM, wo geeignete neuropathologische Techniken angewendet worden sind, entgangen zu sein.

Die Glia-Veränderungen können in Vorderhornsegmenten vorkommen, die anscheinend eine normale Anzahl Neurone enthalten wie auch in solchen mit Neuronenverlust. Ob die glialen Veränderungen reaktiv (sekundär), wie allgemein angenommen wird, oder primär entstehen, ist noch ein offenes Problem.

Bei den atrophischen Muskelfasern läßt sich ein Anstieg von den meisten oxidativen Enzymen feststellen sowie ein deutliches Absinken der Phosphorylase. Die typische Targetfaser als zentrale zytologische Veränderung an der quergestreiften Muskulatur ist immer ein diagnostischer Hinweis auf einen Denervationsprozess. (Histochemische Darstellung Tabelle I, S.9).

Berichte über den Befall des sensorischen Systems sind eine Rarität. Möglicherweise kommt die Degeneration des sensorischen Neurons häufiger vor, als bisher angenommen wurde, aber sie scheint weniger ernst zu sein.

Alzheimers Neurofibrillenveränderungen sind charakteristisch für den Guam-Typ der ALS und verleihen ihr die pathologische Spezifität. Sie kommen auch in für die klassische ALS typischen Arealen vor.

Die Einzelheiten über die Pathogenese der Zelleinschlüsse, die Spezifität der Veränderung und ihre ätiologische Bedeutung bedürfen weiterer Nachforschungen.

Wahrscheinlich sind die Liquorproteine wegen ihrer relativ leichteren analytischen Faßbarkeit bereits Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Erhöhte Werte wurden beim gamma-Globulin und an Mukoproteinen im Liquor gefunden.

Untersuchungen von Seidel et al. (392) gingen von der Vorstellung aus, daß in bestimmten Stadien des paraventrikulären Myelinzerfalls definierte Ab- und Umbauprodukte der Lipide in den Liquor übertreten, und damit analytisch zugänglich werden könnten. Bei Betrachtung der Fettsäurekomponenten der Lipidfraktionen der pathologischen Liquores fällt vor allem auf, daß die relativen Anteile stark untereinander abweichen. Signifikante Ergebnisse liegen noch nicht vor hinsichtlich der Abgrenzung zu Normalliquores und bedürfen einer Bestätigung an einer größeren Anzahl von Liquores.

Über die Biochemie der ALS ist noch sehr wenig bekannt. Die biochemischen Störungen der ALS sind äußerst heterogen, so daß von einzelnen Autoren erhobene Befunde von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden konnten. In Tabelle 4, s.27, sind die Ergebnisse, soweit sie Abweichungen von der Norm betreffen, zusammengestellt.

Die Veränderungen in Liquor und Serum gehen nicht parallel. Der Aminosäurenhaushalt im ZNS ist bei ALS-Patienten gestört. Die Konzentration der AS im Liquor, speziell von Glu, Glu-NH_2, Gly, Ileu, Phe und Lys sind vermindert, desgleichen die der alpha-Ketosäuren BTS und KGS. Die Aktivitäten der Transaminasen GOT und

GPT sind erhöht. Die Störung des AS-Haushaltes im ZNS spiegelt sich im Serum nur in sehr beschränkter Weise wider. Die Konzentration zahlreicher AS liegt an der unteren Grenze der Norm. Signifikant erniedrigte Werte sind jedoch nur bei Asp, Arg und Lys gefunden worden.

In Japan fand man keine spezifisch abnormen Werte im Blut, Urin oder Liquor. Moroji et al. (232) beschrieben, daß das Serum-Kreatinin und Serum-Kreatin entsprechend dem Schweregrad der Krankheit erhöht sei; der Grundumsatz war erhöht, die Urinsekretion der 17-OH-CS und 17-KS waren erniedrigt, die beta- und pi-Fraktionen des Liquorproteins waren beträchtlich angestiegen. Aizawa et al. (5) erwähnten eine verminderte Glucosetoleranz, die mit Muskelschwund und der Dysfunktion der Insulinexkretion in Verbindung steht. Reihenlabortests machten auf niedrigen Kupfer- und Eisengehalt im Serum aufmerksam, sowie auf erhöhtes Uroporphyrin während dem Fortschreiten der Krankheit und eine Rückkehr zu normalen Werten, wenn die Krankheit zum Stillstand kam (Kimura et al., 189).

Gerade in Fällen von progressiver Ophthalmoplegie ist die Biopsie der Skelettmuskeln wichtig, da sie biochemische Anhaltspunkte gibt, wie in Fällen der Glykogenakkumulation und der abnormen Mitochondrien (Sluga und Moser, 300; Di Mauro et al., 91).

Das Vorhandensein einer im Blut enthaltenen Anti-neuronalen Substanz ist bisher nicht bewiesen worden, da die an Neuronenkulturen gewonnenen Ergebnisse widersprüchlich sind. Es ist auch überraschend, wie durch Wolfgram und Myers beobachtet wurde, daß die Seren einen Antimyelin- oder Antiglia-Effekt haben sollen, da die Krankheit primär die Vorderhornzellen und nicht das Myelin angreift.

In der MNK-Madras wurde ein erniedrigter Plasmazitratspiegel gefunden, der statistisch höchst signifikant ist im Vergleich zu normalen oder bezüglich anderer Gruppen. Es wurde der Versuch gemacht, den Quotienten Zitrat zu Pyruvat als Index zu benützen, um unter metabolischen Störungen mit defekter Kohlehydratverwertung differenzieren zu können. Dieser Quotient ist in der MNK-Madras stark verändert und kann möglicherweise als nützlicher

diagnostischer Index dienen. Da bisher in der klassischen MNK keine Untersuchungen bezüglich des Zitrats vorliegen, ist dies nachzuholen, um dieses Konzept zu bestätigen.

Es gibt Untersuchungen der Reaktionen von Serumenzymen nach anstrengender Muskelbeanspruchung bei Patienten mit MNK. Über den signifikanten Anstieg der GOT-Aktivität nach Beanspruchung liegen geteilte Meinungen vor. Die Erhöhung der MDH-Aktivität kommt auch bei Gesunden vor und scheint somit eine physiologische Reaktion zu sein. Der noch labilere CPK-Spiegel bei der Muskeldystrophie läßt diesen Parameter nicht als einen für die Differentialdiagnose bedeutsamen Faktor erscheinen.

Untersuchungen über Na, Gesamteiweiß und Harnstoff boten keine signifikanten Veränderungen. Unterschiedliche K-Werte hingegen könnten durch den höheren Kaliumbedarf der geschädigten Muskelzellen mit verändertem Jonenfluß bedingt sein, um nach starker Beanspruchung die metabolische Homöostase wieder herzustellen.

Daß es Veränderungen am Myelin-Protein des ZNS in ALS zu geben scheint, bestärkt die elektrophoretische Probe Palo's et al. Über dieses neu entdeckte Proteinmuster gibt es bisher noch keine konkreten Schlüsse.

Es herrscht noch keine Klarheit darüber, ob Viren für die MNK verantwortlich zu machen sind. Trotz ermutigender Ergebnisse bei Züchtung von Virus enthaltenden Schimpansengewebekulturen bei Creutzfeldt-Jakob- und Kuru-Krankheit, steht der Beweis für die MNK noch aus.

Über toxische Einflüsse bei der MNK gibt es Hinweise durch Untersuchungen an Personen, die Quecksilber, Blei, Lithiumsalzen, Antimon und Triorthocresylphosphat ausgesetzt waren. Die Aussagen sind nicht alle eindeutig und bedürften weiterer Bestätigung. Vermutlich spielen sie nur in einem geringen Prozentsatz eine Rolle.

In der Annahme, daß der ALS ein metabolischer Prozess zugrunde liege, wurden die Enzymaktivitäten von MDH, LDH, GDH, G-6-PDH und HK gemessen. Es wurden aber keine auffallenden Abweichungen gefunden. Ebenso verlief das Ergebnis über drei saure Hydrolasen (beta-Galaktosidase, beta-Glucuronidase, saure Phosphatase), von denen man glaubt, daß sie mit Lysosomen assoziiert sind und weil sie spezifisch in neuronalen Zellkörpern vorkommen.

Robinson (281) untersuchte die weiße Substanz des Rückenmarks auf Veränderungen der Cholesterol-, Phospholipid- und Proteolipidwerte der unlöslichen und löslichen Proteine und auf freie AS. Die Proben aus affektierten und nicht affektierten Regionen von Patienten mit MNK und Friedreichs Ataxie deuten daraufhin, daß sie wahrscheinlich sekundäre Prozesse und nicht primär biochemische Defekte sind, da die Veränderungen die beiden unterschiedlichen Krankheiten betrafen.

Wenn die PSM durch eine metabolische Störung verursacht wird, so bleibt es letztlich unbekannt, wie auch das Problem der eigentlichen oder bedingten Mangelernährung - die in der Tat sehr selektive neurale Schädigungen hervorrufen kann - für die PSM nicht bewiesen ist.

In der Literatur gibt es Therapieerfolge bei Behandlung von Neoplasmen im Zusammenhang mit MNK. Demzufolge sollte in den meisten Fällen einer MNK einem okkulten Karzinom nachgespürt oder die wirkungsvolle Behandlung eines bekannten Karzinoms ausgeführt werden.
Die therapeutischen Möglichkeiten müssen sich ansonsten nach wie vor auf allgemein symptomatische Maßnahmen beschränken.
Wichtig für die infauste Verlaufsform ist eine gute pflegerische Tätigkeit und eine aufmerksame Beachtung der vegetativen Funktionen wie Speichelfluß, Obstipation, Schlaflosigkeit, Depression. Medikamentös lassen sich schmerzhafte Muskelkrämpfe und Spastik beeinflussen. Künstliche Ernährung muß gegebenenfalls rechtzeitig eingeleitet werden, um Aspirationspneumonien zu verhindern.
Das Tragische an der Krankheit ist, daß Bewußtsein und geistig-seelisches Empfinden bewahrt bleiben und daß das unerbittliche Fortschreiten der Krankheit häufig den Patienten und all jene, die sich um ihn bemühen, in Ermangelung therapeutischer Vorschläge demoralisiert.

Literaturverzeichnis

1 Adams M.: Communication aids for patients with ALS. J.Speech. Dis. 31 (1966) 274

2 Adams R. et al.: Diseases of muscle, 2nd ed. New York, Hoeber-Harper (1962) 138-157, 536-541

3 Adams R. et al.: Clinopathologic conference. New Engl. J. Med. 283 (1970) 806-814

4 Afifi A. et al.: Ultrastructure of atrophic muscle in ALS. Neurology (Minneap.) 16 (1966) 475-481

5 Aizawa T. et al.: The study of insulin excretion in ALS. Clin.Neurol. 9/12 (1969) 704-705

6 Alpers B. u.Farmer R.: Role of repeated trauma by pneumatic drill in production of ALS. Arch.Neurol.Psychiat.(Chicago) 62 (1949) 178-182

7 Andrews J.u.Gardner M.: Lower motor neuron degeneration associated with type C RNA Virus infection in mice. J.Neuropath. exp.Neurol.33 (1974) 285-307

8 Andrews J. u.Maxwell D.: Motor neuron diseases in animals. In F.H.Norris et al. eds. MNDs. New York-London, Grune and Stratton (1969) 369-385

9 Aran F.-A.: Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). Arch. gén. Méd. 24 (1850) 5, 172

10 Ask-Upmark E.: ALS observed in 5 persons after gastric resection. Gastroenterologia (Basel) 15 (1950) 257-259

11 Ask-Upmark E. u. Meurling S.: On the presence of a deficiency factor in the pathogenesis of ALS. Acta.Med.Scand.152 (1955) 217

12 Ask-Upmark E.: Precipitating factors in the pathogenesis of ALS. Acta.Med.Scand.170 (1961) 717-723

13 Atchison R.: Adenovirus-associated defective virus particles. Science 149 (1965) 754-756

14 Barnard R. u.Dilly P.: Cerebral glioma with amyotrophy. Acta. Neurol.Scand. 43 (1967) 167-179

15 Barré J. u.Cahrbonnell A.: Paralysie amyotrophique post-traumatique extensive avec fibrillations disséminées sans contracture pyramidale ou autre. Rev.Neurol. (Paris) I (1939) 623-624

16 Baublis J. u.Payne E.: Measles antigen and syncytium formation in brain cell cultures from subacute sclerosing panencephaliti Proc.Soc.Exp.Biol.Med.129 (1968) 593-597

17 Beckmann R. et al.: Gehäuftes "sporadisches" Vorkommen spinaler progressiver Muskelatrophien im Kindesalter. Mschr.Kinderheilk. 118 (1970) 41-44

18 Bennet R. u.Knowlton G.: Overwork weakness in patially denervated skeletal muscle.Clin.Orthop.12 (1958) 22-29

19 Bernhardt M.: Über eine hereditäre Form der progressiven spinalen mit Bulbärparalyse komplizierten Muskelatrophie. Arch. Pathol. Anat. Phys. Klin. Med.115 (1889) 197-216

20 Berry R. et al.: Clinicopathological study of juvenile ALS. Neurology (Minneap.) 19 (1969) 312

21 Bertrand I. u. van Bogaert L.: Rapport sur la sclérose latérale amyotrophique (anatomie pathologique). Rev. Neurol. 32 (1925) 779

22 Bethlem J. et al.: The incidence and caracteristics of lewy bodies in idiopathic paralysis agitans (Parkinson's disease). J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23 (1960) 74-80

23 Blom S. et al.: Motor conduction velocities in ALS, polyradiculoneuritis and Charcot-Marie-Tooth disease. Acta Neurol. Scand. 40 (1964) 6-12

24 Bodechtel G.:Fragekasten: Juvenile spinale Muskelatrophie nach Polio-Impfung? Münchn. Med. Wochenschr. 117 (1975) 269

25 Bonduelle M. u. Bouygues P.: Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot). Encyclopédie méd.-chir. 17078 A 10 (1971) 1 - 20

26 Bonduelle M.: ALS. HCN 22, 281-330

27 Bonduelle M. et al.: La sclérose latérale amyotrophique traumatique. Presse méd. 66 (1958) 1472-1474

28 Bornstein M.B. u.Appel S.: Tissue culture studies of demyelination. Ann. N.Y. Acad. Sci. 122 (1965) 280-286

29 Borris: Erwähnt in: F.H.Norris: Adult spinal motor neuron disease. HCN 22 , 1-46

30 Bosma J.: Progressive motor disabilities of the mouth. Postgrad. Med. 49 (1971) 162-166

31 Bradley N. u. Jaros E.: Axoplasmic flow in axonal neuropathies. II. Brain 96 (1973) 247-258

32 Bragstad A.: Et hjelpemiddel for pasienter som har mistet skrive og tleevne. Tiedskr. Norsk. Lageforen (Oslo) 89 (1969) 1107

33 Braham J.: Jakob-Creutzfeldt disease: Treatment by amantadine. Brit. med. J. IV (1971) 212-213

34 Brain Lord: MND as a manifestation of neoplasm. Brain 88 (1965) 479

35 Brain Lord et al.: The course and outcome of MND. In F.H. Norris et al. eds.: MNDs. N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 20-27

36 Brandt S.: Werdnig-Hoffmann's infantile progressive muscular atrophy. Munksgaard, Kopenhagen 1950

37 Brody J. et al.: Sovjet search for viruses that cause chronic neurologic disease in the USSR. Science 147 (1965) 114-116

38 Brody J. u. K.-M.Chen: Changing epidemiologic patterns of ALS and Parkinson dementia on Guam. In F.H.Norris: MNDs, N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 61-79

39 Brown J. u. Kater R.: Pancreatic function in patients with ALS. Neurology (Minneap.) 19 (1969) 185-189

40 Brown I.A.: Chronic mercurialism. Arch. Neurol. Psychiat. (chic.) 72 (1954) 674-681

41 Brown W. u. Müller P.: Psychological functions in individuals with ALS. Psychosomatic Med. 32 (1970) 141-152

42 Bruining J.: Zwei Fälle von sog. Poliomyelitis anterior chronica bei Vater und Sohn. Dtsch. Z. Nervenheil., 27 (1904) 269-290

43 Bruyn G. u.Garland H.: Neuropathies of endocrin origin. In Vinken P. et al. eds.: HCN8 (1970) 29-71

44 Buchanan D. et al.: MND with renal cell carcinoma and postoperative neurologic remission. Neurology (Minneap.) 23 (1973) 891-894

45 Buchthal F. et al.: Multielectrode study of the territory of a motor unit. Acta physiol. scand. 39 (1957) 83-104

46 Buchthal F.: An introduction to electromyography. Copenhagen, Scand. Univ. Books (1957)

47 Buchthal F. et al.: Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. Brain 93 (1970) 15

48 Buchthal F.: Electrophysiological abnormalities in metabolic myopathies and neuropathies. Acta Neurol. Scand. Suppl. 43/46 (1970) 129-176

49 Buller A. et al.: Enzymic properties of myosin in fast and slow twitch muscles of the cat following cross-innervation. J. Physiol. (London) 205 (1969) 581-589

50 Bunina T.: On intracellular inclusion in hereditary ALS. ZH. Nevropath. Psychiat. 62 (1962) 1293-1299, zitiert von A. Hirano 1967

51 Byers R. u.Banker B.: Infantile neuromuscular atrophy. Arch. Neurol. (Chic.) 5 (1961) 164-140

52 Calisher C. u. Rower W.: Mouse hepatitis, Reo 3, and the Theiler viruses. In: Viruses of Laboratory Rodents (National Cancer Institute Monographies, No 20) (1966) 71-75

53 Campa J. u. Engel W.: Histochemical and functional correlations in anterior horn neurons of the cat spinal cord. Science 171 (1971) 198

54 Campbell A. et al.: Late motor neuron degeneration following poliomyelitis. Neurology (Minneap.) 19 (1969) 1101-1106

55 Campbell A. et al.: MND and exposure to lead. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33 (1970) 877-885

56 Carpenter S.: Proximal axonal enlargement in MND. Neurology (Minneap.) 18 (1968) 841-851

57 Castaigne P. et al.: Les protéines du liquide céphalo-rachidien au cours de la sclérose latérale amyotrophique. Rev. Neurol. 125 (1971) 393-400

58 Castalano JR. L.: Herpes virus hominis antibody in multiple sclérosis and ALS. Neurology (Minneap.) 22 (1972) 437-478

59 Cavanagh J.: Organo-Phosphorous neurotoxicity and the dying-back process. In: F.H. Norris et al. eds.: MNDs. N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 292

60 Cazzato G. u. Walton J.: The pathology of the muscle spindle - A study of biopsied material in various muscular and neuromuscular diseases. J. Neurol. Sci. 7 (1968) 15-70

61 Chaco J.: Conduction velocity of motor nerve fibers in progressive spinal atrophy. Acta Neurol. Scand. 46 (1970) 119-122

62 Chanmugam D. u. Haerer A.: Progressive external ophthalmoplegia of early onset followed by generalized myopathy in a Ceylonese family. J. Neuro. Sci. 10 (1970) 101-105

63 Charcot J.-M.: Guillain G.: J.-M. Charcot, 1825-1893, sa vie - son oevre. Paris, Masson (1955)

64 Charcot J.-M. u. Joffroy A.: Deux cas d'atrophie musculaire progressive. Arch. Physiol. 2 (1869) 354-367,745

65 Charlin A. u.Brunschwig R.: Pseudosyndrome de sclérose latérale amyotrophique consécutif à une intoxication par le triorthocrésylphosphate. Rev. Neurol.(Paris) 80 (1948) 68-69

66 Chase T. et al.: PD and ALS of Guam. Arch. Neurol.(Chic.) 25 (1971) 9-13

67 Cingoli A. u.Poser C.: Fat malabsorbtion neuromyopathy. Arch. Neurol. (Chic.) 26 (1972) 403-408

68 Coers C. u. Wolf A.: The innervation of muscle. Oxford, Blackwell (1959)

69 Collier J.u.Adie W.: Diseases of the nervous system. In: A textbook of the practice of medicine. ed. by F.Price, London: Oxford Univ. Press. (1922)

70 Colmant H.: Progressive bulbar palsy in adults. HCN 22 125-156

71 Cooke W.u.Smith W.: Neurological disorders associated with adul coeliac disease. Brain 89 (1966) 683-722

72 Cremer N. et al.: Culture of tissues from patients with ALS. Arch. Neurol. (Chic.) 29 (1973) 331-333

73 Crowther D. u. Melnick J.: Studies on the inhibitory action of guanidine on poliovirus multiplication in cell cultures. Virology 15 (1961) 65-74

74 Cruveilhier J.: Sur la paralysie musculaire progressive atrophique. Arch. gén. méd. I (1853) 561

75 Cumings J.: Lipid chemistry of the brain in demyelinating diseases. Brain 78 (1955) 554-563

76 Cumings J.: Discussion on motor neuron disease. Biochemical aspects. Proceedings of the royal society of medicine. 55 (1962) 1023-1024

77 Currier R. u.Haerer A.: ALS and metallic toxins. Arch. environm Hlth. (Chic.) 17 (1968) 712-719

78 Daniels J. et al.: Observations on encephalomyelitis of mice (DA strain). J.exp. Med. 96 (1952) 517-530

79 Daroff R. et al.: Spongiform encephalopathy with chronic progressive external ophthalmoplegia. Central ophthalmoplegia mimicking ocular myopathy. Neurology (Minneap.) 16 (1966) 161-169

80 Darwall M.: Observations of a special type of paralysis. Med. Gaz. (London) 7 (1831) 301

81 Davidson S.: Ocular myopathy. Trans. Ophthal. soc. U.K. 40 (1970) 139-159

82 Davies D. R. et al.: The relationship between the chemical stru ture and neurotoxicity of alkyl organophosphorous compounds. Brit. J. Pharmacol. 15 (1960) 271-278

83 Dayan A. et al.: Schwann cell damage in motor neuron disease. Neurology (Minneap.) 19 (1969) 242-246

84 De Ajuriaguerra J. et al.: Maladie de Werdnig-Hoffmann - Examen anatomo chimique. Rev.Neurol. 83 (1950) 312-314

85 Dejérine J. u. André-Thomas: Maladie de la moelle épinière. In: Nouveau traité de medecine et thérapeutique. Paris, Baillière et Fils (1909) 517-518, 527

86 De Jong H. u. Simons D.: A comparative study of fibrillation and tremor. J. Amer. Med. Ass. 118 (1942) 702-705

87 Den Hartog Jager W.: Experimental nutritional degeneration of the anterior horn motor cells in guinea-pigs. Acta psychiat.neurol.scand. 33 (1958) 429-439

88 Den Hartog Jager W.: Experimental spinal muscular atrophy in nutritional deficiency. Proc.5th international congr. neuropath. Zürich, Amsterdam, Excerpta med. ICS 100 (1965) 694-695

89 Den Hartog Jager W.: Sphingomyelin in lewy inclusion bodies in Parkinson's disease. Arch.Neurol.21 (1969) 615-619

90 De Recondo J. et al.: Etude au microscope électronique des lésions musculaires d'atrophie neurogène par atteinte de la corne antérieure. Rev.neurol. (Paris) 114 (1966) 169-192

91 Di Mauro S. et al.: Ocular myopathy, glycogen storage, and abnormal mitochondria. Neurology (Minneap.) 21 (1971) 412

92 Drachman D. et al.: "Myopathic" changes in chronically denervated muscle. Arch.Neurol. (Chic.) 16 (1967) 14-24

93 Drachman D. et al.: Experimental denervation of ocular muscles. A critic of the concept of "ocular myopathy". Arch. Neurol. (Chic.) 21 (1969) 170-183

94 Dubowitz V.: Infantile spinal muscular atrophy. HCN 22. 83,89

95 Dubowitz V.: Infantile muscular atrophy. A prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. Brain 87 (1964) 707

96 Dubowitz V.: Infantile muscular atrophy. A seven year study with particular reference to a slowly progressive form. Rev.Neurol. 110 (1964) 558

97 Dubowitz V.: Infantile muscular atrophy - abroad spectrum. Clin.Proc.Child.Hosp. (Wash) 23 (1967) 223

98 Duchen L.: Hereditary progressive neurogenic muscular atrophy in the mouse. J.Physiol.(Lond.) 183 (1966) 53

99 Duchenne G.: Etude comparée des lésions dans l'atrophie musculaire graisseuse progressive et dans la paralysis. Un.Méd. 7 (1853) 215-255

100 Duchenne G.: De l'électrisation localisée. Paris, Baillière (1855) 573-599

101 Duchenne G.: Paralysie musculaire de la langue, du voile du palais et des lèvres; affection non encore décrite comme espèce morbide distincte. Arch.Gén.Méd. 16 (1860) 283,431

102 Duffy P. u. Tennyson V.: Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus caeruleus in Parkinson's disease. J.Neuropath.Exp.Neurol. 24 (1965) 389-414

103 Ekbom K. et al.: Weakness of proximal limb muscles, probably due to myopathy after partial gastrectomy. Acta med.scand. 176 (1964) 493-496

104 Elizan T. et al.: ALS and PD complex of Guam. Arch.Neurol. (Chic.) 14 (1966) 356-358

105 Elmqvist D. u.Lambert E.: Detailes analyses of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. Mayo Clin. Proc. 43 (1968) 689-713

106 Engel W. et al.: An inherited disease similar to ALS with a pattern of posterior column involvement. Brain 87 (1959) 707-718

107 Engel W.: Muscle target fibers, a newly recognized sign of denervation. Nature (Lond.) 4786 (1961) 389-390

108 Engel W.: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. Neurology (Minneap.) 12 (1962) 778-794

109 Engel W.: Motor neuron histochemistry in ALS and infantile spinal muscular atrophy. In: F.H.Norris and L.Kurland eds.: MNDs. N.-Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 218-234

110 Engel W. u. Brook M.: Muscle biopsy in ALS and other motor neuron diseases. In: F.H.Norris:MNDs, N.-Y.-Lond. Grune an Stratton (1969) 154-159

111 Erbslöh F.: Nukleäre Atrophien. In: G. Bodechtel: DD.neurol. Krhtsb. S 654, 659, 673

112 Erbslöh F. et al.: Die ALS. Dtsch.med.Wschr. 93 (1968) 1131-1141

113 Fantoni A. et al.: Il trattamento domiciliare dell'insufficienza cronica respiratoria. Minerva anest. 32 (1966) 155-156

114 Fernandes-Campa J.u.Engel W.: Histochemical differentiation of motor neurones and interneurones in the anterior horn of the cat spinal cord. Nature (Lond.) 225 (1970) 748-749

115 Fidzianska A.: Ultrastructural changes in muscle in spinal muscular atrophy - Werdnig-Hoffmann's disease. Acta Neuropathol. (Berlin) 27 (1974) 247-256

116 Field E. et al.: Observations on the blood flow in the spinal cord of the rabbit. J. Physiol.Lond. 114 (1951) 56

117 Field E. u. Hughes D.: Toxicity of motor neuron disease serum for myelin in tissue culture. Brit.med.J. II (1965) 1399-1401

118 Field E. u. Hughes D.: Toxicity of serum from motor neuron disease for myelin and glial cells in tissue culture. In: MNDs. F.H.Norris et al. eds. N.-Y.-Lond. Grune and Stratton (1969)

119 Finlayson M. et al.: Spinal cord emboli in dogs and monkeys and their relevance to aortic atheroma in man. J.Neuropath. exp.Neurol. 31 (1972) 535-547

120 Forster F. u.Alpers B.: Site of origin of fasciculations in volluntary muscle. Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 51 (1944) 264-267

121 Fowler W. et al.: Changes in serum enzyme levels after exercise in trained and untrained subjects. J.appl.Physiol. 17 (1962) 943-946

122 Frey J. et al.: Therapeutic trials with an anabolic steroid and hexahydrocoenzyme Q4 in a case of spinal muscular atrophy. Europ.Neurol. 3 (1970) 308-318

123 Friede R.: Enzyme histochemical observations in ALS. In: F.H.Norris et al. eds.: MNDs, N.-Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 235-241

124 Fuchs U. u. Gorning H.: Licht und elektronenmikroskopische Befunde an Augenmuskeln bei hereditärer Ophthalmoplegia congenita externa. A.v.Graefes Arch.Ophthal. 176 (1968) 89-94

125 Fullerton P. u. Gilliat R.: Axon reflexes in human motor nerve fibres. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.28 (1965) I-II

126 Gajdusek D. et al.: Attempts to demonstrate a transmissible agent in Kuru, ALS and other subacute and chronic nervous system degenerations of man. Nature (Lond.) 204 (1964) 257

127 Gajdusek D. et al.: Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. Nature (Lond.) 209 (1966) 794-796

128 Gajdusek D. et al.: Persistence of viruses of Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease in tissue cultures of brain cells. Nature (Lond.) 235 (1972) 104-105

129 Gardner-Medwin D. et al.: Benign spinal muscular atrophy arising in childhood and adolescence. J.Neurol.Sci. 5 (1967) 121-158

130 Gardner-Medwin D. et al.: A spntanous lower MND apparently caused by ingenious type C RNA virus in a population of wild mice. J.Nat.Cancer Inst. 51 (1973) 1243-1254

131 Gardner-Medwin D. et al.: Letter: Lower motor neuron disease in mice and ALS in man. Lancet 2 (1974) 952

132 Garland H.: Diabetic amyotrophy. Brit.Med.J.II (1955)1287-1290

133 Garland H.:Diabetic amyotrophy.In: D.Williams ed.: Modern trends in neurology. 2nd series. Lond.Butterworths (1957) 229

134 Gato et al.: Erwähnt in :F.H.Norris: Adult spinal MND. HCN 22; 1-46

135 Gerstenbrand F. et al.: Veränderungen der Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis und des Serums bei der ALS. Nervenarzt 42 (1971) 93-97

136 Gibbs C. et al.: Creutzfeldt-Jacob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. Science 161 (1968) 388

137 Gillilan L.: The arterial blood supply of the human spinal cord. J.Comp.Neurol. 110 (1958) 75-100

138 Goldblatt D.: Erwähnt in: F.H.Norris et al. eds.:MNDs, Grune and Stratton (1969) 3-11, 335

139 Goode R. u.Smith R.: The surgical management of sialorrhea. Laryngoscope 80 (1970) 1078-1089

140 Graefe A.v.: Notizen vermischten Inhalts. Arch.Ophthal. 2 (1856) 299

141 Graefe A.v.: Sitzung vom 19.2.1868 der Berliner Medizin. Gesellsch. Berliner klin. Wschr. 5 (1868) 127

142 Greenfield J. et al.: An Atlas of muscle pathology in neuromuscular disease. Edingburgh-London Livingston (1957)

143 Greenfield J.: Neurosyphilis. In: J.Greenfield et al. eds.: Neuropathology. Lond. Edw.Arnold (1958) 154-171

144 Greenfield J. et al.: System degenerations of the cerebellum, brain stem and spinal cord. In. W.Blackwood et al. eds.: Greenfield's Neuropathology Baltimore, Md., Williams and Wilkins (1963) 581-601

145 Griffiths P.: Serum levels of ATP: creatine phosphotransferase (creatine kinase). The normal tange and effect of muscular activity. Clin. Chim. Acta 13 (1966) 413-420

146 Gross M.: Proximal spinal muscular atrophy. J.Neurol.Neurosurg. Psychiat. 29 (1966) 29-34

147 Grund G.: Über die Entstehung der fibrillären Muskelzuckungen bei spinalen Amyotrophien. Dtsch. Z. Nervenheilk. 145 (1938) 99-109

148 Guillain G. et al.: Sclérose latérale amyotrophique consécutive à un traumatisme. Progr. Méd. 54 (1926) 1267-1271

149 Guillain G. et al.: Sur un cas de paralysie bulbaire chronique avec lésions nucléaires pures. Rev.Neurol. I (1925) 577-585

150 Gustafson A. u. Störtebecker P.: Vascular and metabolic studies of ALS. II.Neurology (Minneap.) 22 (1972) 528-536

151 Guth L.: Neuromuscular function after regeneration of interrupted nerve fibers into partially denervated muscle. Exp.Neuro. 6 (1962) 129

152 Guth L. et al.: Effects of cross-reinnervation on some chemical properties of red and white muscle of rat and cat. Exp.Neurol. 20 (1968) 52-69

153 Guzowski K. u. Knobloch J.: Disorders of the nervous system. Arch. Neurol. (Chic.) 8 (1963) 105

154 Haerer A.: Citrate and alpha-ketoglutarate in cerebrospinal fluid and blood. Neurology (Minneap.) 21 (1971) 1059-1065

155 Haig D. u. Clarke M.: Multiplikation of the Scrapie agent. Nature (London) 234 (1971) 106-107

156 Halonen P. u. Konttinen A.:Effect of physical exercise on some enzymes in the serum. Nature (London) 193 (1962) 942-944

157 Hanlan A.: A patient's view of ALS. Delaware med. J. 46 (1974) 70-74

158 Harinath B. et al.: Arylsulphatases in human brain. J.Neurochem. 18 (1971) 237

159 Hassler R.: Die progressive Bulbärparalyse. In: J.v.Bergmann et al. eds.: Handbuch der Inneren Med. Vol. V3 Berl.Springer (1953) 552

160 Hausmanova-Petrusewicz I. et al.: Correlation between electromyographic findings and muscle biopsy in cases of neuromuscular disease. J. Neurol. Sci. 13 (1971) 85-106

161 Hausmanova-Petrusewicz I. et al.: Infantile and juvenile spinal muscular atrophy. J. Neurol. Sci. 6 (1968) 269-287

162 Hausmanova-Petrusewicz I. et al.: Spinal muscular atrophy: Foetallike histopathological pattern in Werdnig-Hoffmann disease. Bull. N.Y. Acad. Med. 50, 6 - II (1974) 1157

163 Heene R.: Histologisch-histochemische Untersuchungen zur Typologie der Muskelveränderungen bei W-K-W-K. Z.Neurol. 198 (1970) 291-304

164 Henke E.: MND. A patient's view. Brit.Med. J. 4 (1968) 765

165 Hennemann E. et al.: Functional significance of cell size in spinal motor neurons. J. Neurophysiol. 28 (1965)560-580

166 Herrick M. u. Mills P.: Infarktion of spinal cord. Arch. Neurol. (Chic.) 24 (1971) 228-241

167 Highstone H. u. Colton R.: ALS, changes in motor nerve terminal function. Neurology (Minneap.) 24 (1974) 378

168 Hirano A.: Neuropathology of ALS and PD-complex on Guam. In: Proc. Intern. Congr. of Neuropath. Intern. Congr. Series No. 1oo. Excerpta Medica, Amsterdamm (1965) 190-195

169 Hirano A.: Pathology of ALS. In: Gajdusek D. et al.: Slow, latent and temperate virus infections. National Inst. Health, Washingt. (1965) 23-27

170 Hirano A. et al.: ALS and PD-complex on Guam. Arch.Neurol. (Chic.) 15 (1966) 35-50

171 Hirano A. et al.: Familial ALS. A subgroup characterised by posterior and spino-cerebellar involvement and hyaline inclusions in the anterior horn cells. Arch. Neurol. 16 (1967) 232-243

172 Hirano A. et al.: A review of the pathologic findings in ALS. In: F.H.Norris et al. eds.: MNDs. N.-Y.-Lond. Grune and Stratton (1960) 51

173 Hirano A.: Progress in the pathology of MNDs. In: H. Zimmermann ed: Progress in neuropathology. N.Y., Grune and Stratton (1973) 181-215

174 Hirsch H. et al.: Enzym activities in individual motor neurons in ALS. A quantitative histochemical study. J.Neuropathol. Exp. Neurol. 28 (1969) 267-277

175 Hofmann W. et al.: Effects of temperature and drugs on mammalian motor nerve terminals. Amer. J.Physiol. 211 (1960)135-140

176 Hogenhuis L. et al.: Neuronal RNA-metabolism in infantile spinal muscular atrophy (W-H-K) studied by radioantography. A new technique in the investigation of neurological disease. J.Neuropathol.Exp. Neurol. 26 (1967) 335-341

177 Honegger C. u. Wüthrich R.: Über die Dünnschichtchromatographie zur Lipidanalyse bei Entmarkungskrankheiten. Z. Immunitäts- u. Allergieforschung. 126 (1964) 159-162

178 Horwich M. et al.: ALS sera applied to cultured motor neurons. Arch.Neurol. (Chic.) 30 (1974) 322-333

179 Hughes J. u. Brownell B.: Spinal cord ischemia due to arteriosclerosis. Arch.Neurol. (Chic.) 15 (1966) 189-202

180 Jagannathan K.: Juvenile MND. In: J. Spillane ed.: Tropical Neurology. London, Oxford Univ.Press (1973) 127-129

181 Jellifee S.: The ALS syndrome and trauma. J.Nerv.Ment. Dis. 82 (1935) 415-435, 532-550

182 Jellinek: Erwähnt in: F.H.Norris: HCN 22; 18-33

183 Jellinger K. u. Sturm K.: Delayed radiation myelopathy in man. J.Neurol. Sci. 14 (1971) 389-408

184 Johnson R.: Virologic studies and summary of Sovjet experiments on the transmission of ALS. In: F.H. Norris et al. eds.: MNDs. N.Y.-London, Grune and Stratton (969) 280-282

185 Kantarjian A.: A syndrome clinically resembling ALS following chronic mercurialism. Neurology (Minneap.) II (1961)639-644

186 Karpati G. u. Engel W.: Transformation of the histochemical profile of skeletal muscle by "foreign" innervation. Nature (Lond.) 215 (1967) 1509

187 Karpati G. et al.: "Type grouping" in skeletal muscles after experimental reinnervation. Neurology 18 (1968) 447-455

188 Kearns T.: External ophthalmoplegia, pigmentary degeneration of the retina and cardiomyopathy: a newly recognized syndrome. Trans. Amer. Ophthalm. Soc. 63 (1965) 559-625

189 Kimura K. et al.: Epidemiological and geomedical studies on ALS and allied diseases in Kii Peninsula (Japan) - preliminary report. Proceedings of the Japan Academy. 37/8 (1961) 417-421

190 Kirschbaum W. u. Holland J.: Progressive dystrophy of the external eye muscles. Neurology (Minneap.) 8 (1958)304-306

191 Klüver H. u. Weil A.: Carcinomas of the tongue in monkeys and pathologic changes in the central nervous system. J. Neuropath. Exp. Neurol. 7 (1948) 144-151

192 Koenig H.: Histochemical clues to metabolic abnormalities in nerve cells. In: F.H.Norris et al. eds.: MNDs, N.Y.-Lond, Grune and Stratton (1969) 245-249

193 Koenig H.: Neurobiologic effects of agents which alter nucleic acid metabolism. In.: F.H.Norris et al.: MNDs, N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 347-368

194 Kugelberg E. u. Welander L.: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 75 (1956) 500

195 Kurland L. et al.: In: F.H.Norris et al. eds.: MNDs, N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 28-50

196 Kristensson K. u. Sourander P.: Ocurrence of lipofuscin in inherited metabolic disorders affecting the nervous system. J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29 (1966) 113-118

197 Lambert E. u. Mulder D.: Electromyographic studies in ALS. Proc. Mayo Clin. 32 (1957) 441-446

198 Lambert e. et al.: Regeneration of peripheral nerves with hyperinsulin neuronopathy. Neurology (Minneap.) 10 (1960) 851-854

199 Lambert E.: Electromyography in ALS. In: F.H.Norris et al. eds. MNDs, N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 135-153

200 Lawyer JR.T. u. Netsky M.: ALS.Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 69 (1953) 171-192

201 Lehrich J. et al.: Neutralizing antibodies to poliovirus and mumps virus in ALS. J.Neurol. Sci. 23 (1974) 537-540

202 Lenette E. et al.: Mumps virus infektion simulating paralytic poliomyelitis. Pediatrics. 25 (1960) 788-797

203 Lenman J.: A clinical and experimental study of the effects of exercise on motor weakness in neurological disease. J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22 (1959) 182-194

204 Levi-Montalcini R. u. Angeletti P.U.: Nerve growth factor. Physiol. Rev. 48 (1968) 534-569

205 Lidz T. et al.: Muscular atrophy and pseudologica fantastica associated with islet cell adenoma of the pancreas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 62 (1949) 304-313

206 Lipton H.: The pathogenesis of Theiler's encephalomyelitis Virus infection in mice. Neurology (Minneap.) 241 (1974) 383

207 Liu C. u. Chambers W.: Intraspinal sprouting of dorsal root axons. Arch.Neurol.Psychiat. (Chic.) 79 (1959) 46-61

208 Liveson J. et al.: The effect of serum from ALS patients on organotropic nerve and muscle tissue cultures. Acta Neuro-

pathol. 32 (1975) 127-131
209 Maier J. et al.: Radiation myelitis of the dorsolumbar spinal cord. Radiology 93 (1969) 153-160
210 Malamud N. et al.: Pathoanatomic changes in ALS on Guam. Arch. Neurol. (Chic.) 5 (1961) 301, 401-415
211 Malamud N.: Neuromuscular diseases. In.: J.Minckler ed.: Pathology of the nervous system. Mc Graw-Hill., N.Y.Toronto, Sidney, Lond. (1968) 712-725
212 Mansour S.u.Reese H.: Experimental antimony toxicity on lower motor neurons and muscles of mice. Exp. Parasit. 16 (1965)148
213 Marie Pierre: Erwähnt in: M.Bonduelle: ALS. HCN 22,281-330
214 Marshall A. u. Duchen L.:Sensory system involvement in infantile spinal muscular atrophy. J.Neurol. Sci. 26 (1975) 349
215 Martinez: In: H.Colmant: Progressive bulbar palsy in adults. HCN 22, III-156
216 Mascreen M. ed al.: Citrate studies in some neurological disorders. Neurology India (1973).
217 Max S. u. Mayer R.: Mitochondria and muscle disease. Trans. Amer.Neurol. Ass. 97 (1972) 306-307
218 Mc Ardle B. et al.: Studies on intermediate carbohydrate metabolism in multiple sclerosis. J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23 (1960) 127-132
219 Mc Ewan-Alvarado G. et al.: Exocrine pancreatic function in patients with ALS. Digest Dis. 16 (1971) 107-110
220 Mc Menemy W. et al.: Spinal amyotrophy. Rev. Roum. Neurol. 4 (1967) 251-259
221 Mendell J. et al.: ALS. Arch.Neurol.(Chic.) 25 (1971) 320-325
222 Metcalf C. et al.: ALS. Clinico-pathological studies of a family. Arch. Neurol. 24 (1971) 518-523
223 Meyer A.: Le problème de l'étiologie traumatique de LSA. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 61 (1948) 242-255
224 Meyers K. et al.: ALS with diffuse neurofibrillary changes. Arch. Neurol. (Chic.) 30 (1974) 84-89
225 Miglietta O.: Motor nerve fibers in ALS. Amer. J. Phys.Med. 47 (1968) 118
226 Miller H.: Trauma and multiple sclerosis. Lancet I (1964) 848-850
227 Mills C.: Dysphagia in pharyngeal paralysis treated by cricopharyngeal sphincterotomy. Lancet I. (1973) 455-457

228 Mills P. et al.: Chronic progressive external ophthalmoplegia and pigmentary degeneration of the retina. Brit.J.Ophthal. 55 (1971) 302

229 Möbert E. u. Doden W.: Chronisch-progressive oculäre Muskeldystrophie im elektronenmikroskopischen Bilde. Ber.dtsch. ophthal. Gesellsch. 62 (1959) 392-397

230 Monakov H. von: Therapie der Nervenkrankheiten. (1969) 476

231 Morton V.: Physiotherapy. 55 (1969) 68

232 Moroji T. et al.: Beiträge zur Klinik der ALS. Clin. Neurol. 3/6 (1963) 473-481

233 Morrison L. et al.: The effect of advancing age on the human spinal cord. Cambridge, Harvard Univ. Press (1959)

234 Mulder D. et al.: Hyperinsulin neuronopathy. Neurology (Minneap.) 6 (1956) 627-635

235 Mulder D. et al.: Myasthenic syndrome in patients with ALS. Neurology (Minneap.) 9 (1959) 627-631

236 Mulder D. et al.: Late progression of poliomyelitis or "form fruste" ALS? Mayo Clin.Proc. 47 (1972) 756-761

237 Munsat T. et al.: Neurogenic muscular atrophy of infancy with prolonged survival. Brain 92 (1969) 9-24

238 Nelson J. et al.: Sporadic juvenile ALS. A clinicopathological study of a case with neuronal cytoplasmic inclusions containing RNA. Arch.Neurol. 27 (1972) 300-306

239 Norris F.H.: Adult spinal MND. HCN 22; 1-46, 14, 24, 40, 42

240 Norris F.H.: Synchronous fasciculation in MND. Arch.Neurol. (Chic.) 13 (1965) 495-500

241 Norris F.H. et al.: Anterior horn pathology in carcinomatous neuromyopathy compared with other forms of MND. In: F.H. Norris et al. eds.: MNDs; NY-Lond.Grune and Stratton (1969) 100-111

242 Norris F.H.: Prognosis in ALS. Trans.Amer.Neurol.Ass. 96 (1971) 290

243 Norris F.H.: Abnormal neuromuscular responses in ALS. Presented at IVth Inernat. Congr. Electromyography;Brüssel (1971)

244 Norris F.H.: Benign post-traumatic amyotrophy. Arch.Neurol. (Chic.) 27 (1972) 269-270

245 Norris F.H.: The remote effects of cancer on the nervous system. Z.Neurol. 201 (1972) 201-210

246 Norris F.H.: Amantadine in Jakob Creutzfeld disease (Letter) Brit.Med.J. II (1972) 349

247 Norris F.H.: Diskussion. Trans.Amer.Neurol.Ass. 97 (1972) 22
248 Norris F.H. et al.: Bone marrow depression induced by guanidine. Arch.Neurol.(Chic.) 30 (1974) 184
249 Norris F.H. et al.: Increased paralysis induced by guanidine in MND. Neurology (Minneap.) 24 (1974) 135-137
250 Nuttall F. u. Jones U.: Creatine kinase and glutamic oxal-acetic transaminase activity in serum: kinetics of change with exercise and the effect of physical conditioning. J.Lab.Clin.Med. 71 (1968) 847-854
251 Odom G. et al.: Studies of neuromuscular disorders. Brain 66 (1943) 1-17
252 Oldstone M. et al.: Immunglobulin deposits in ALS. Trans.Amer.Neurol.Ass. 98 (1973) 31-32
253 Olson C. et al.: Orderly recruitment of muscle action potentials. Arch.Neurol. (Chic.) 19 (1968) 591-597
254 Oshiro L. et al.: Viruslike particles in muscle from a patient with ALS. Neurology (Minneap.) 26 (1976) 57-60
255 Osuntokun B.: An ataxic neuropathy in Nigeria: a clinical, electrophysiological and biochemical study. Brain 91 (1968) 215-248
256 Osuntokun B.: Chronic cyanide intoxication and a degenerative neuropathy in Nigerians. Ph.D.Thesis,University of Ibadan (1969)
257 Osuntokun B. et al.: The progress of MND in Nigerian Africans. Brain 97 (1974) 385-394
258 Pakkenberg H.: The pigment in the substantia nigra in Parkinsonism.Brain Res. (Amsterdam) 2 (1966) 173-180
259 Pallis C. et al.: Diffuse lipofuscinosis of the central nervous system. Neurology (Minneap.) 17 (1967) 381-394
260 Palo J. et al.: Comparison between the proteins of human brain myelin in subacute sclerosing panencephalitis, ALS and malignant diseases. J.Neurol. Sci. 18 (1973) 175-181
261 Panse F.: Electrical lesions of the nervous system. In: P. Vinken et al.eds.: Handbook of clinical neurology, Vol.7, Amsterdam, North-Holland Publ.Co;N.Y., American Elevier (1970) 344
262 Pearce J. u. Harriman D.: Chronic spinal muscular atrophy. J.Neurol.Neurosurg. Psychiat. 29 (1966) 509-520
263 Peters H. u. Clatanoff D.: Spinal muscular atrophy secondary to macroglobulinemia. Neurology (Minneap.) 18 (1968)101-108

264 Petkau A. et al.: Lead content of neuromuscular tissue in ALS: case report and other considerations. Br. J. Ind. Med. 31 (1974) 275-287

265 Plato C. et al.: ALS, PD-complex of guam. IV. Familial and genetics investigations. Am. J. Hum. Gen. 19 (1967)617-632

266 Plum C. u. Hansen S.: The cerebral lipids in multiple sclerosis (Interim communication). Studies in multiple Sclerosis. II Acta Psychiat. Scand. 35 Suppl. 141 (1960) 84-92

267 Poole E.: Ischaemic and post-ischaemic paraesthesiae in MND. J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20 (1957) 225-227

268 Popova L.: Pathogenesis of respiratory disorders and respiratory resuscitation in ALS. Zh. Nevropat.Psikhiat. (Korsakov) 67 (1967) 321-327

269 Prewitt M. u. Salafsky B.: Enzymic and histochemical changes in fast and slow muscles after cross innervation. Amer. J. Physiol. 218 (1970) 69-74

270 Quarfordt S. et a.: Familial adult-onset of proximal spinal muscular atrophy. Arch.Neurol.(Chic.) 22 (1970) 541-549

271 Quick D. u. Greer M.: Pancreatic dysfunction in ALS. Neurology (Minneap.) 17 (1967) 112-116

272 Quick D.: Pancreatic dysfunction in ALS: In: F.H.Norris et al. eds.: MNDs. N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 189-198

273 Radermecker J.: L'amyotrophie spinale de l'enfance (Werdnig-hoffman) comme héédo-dégénérescence. Rev.Neurol. 84 (1951) 14-31

274 Rayer: In: F.H.Norris: Adult spinal motor neuron disease. HCN 22,3

275 Remmers A. u. Kaljot V.: Serum transaminase levels. Effect of strenous and prolonged physical exercise on healthy young subjekts. J. Amer. Med. Ass. 185 (1963) 968-970

276 Richterich R. et al.: Progressive muscular dystrophy; Part. 5. Amer. J. Human Genet. 15 (1963) 133-154

277 Rightsel W. et al.: Antiviral effect of guanidine. Science. 134 (1961) 558-559

278 Robbins N. et al.: Histochemical and contractile properties in the cross-innervated guineapig soleus muscle. Arch. Neurol. (Chic.) 20 (1969) 318-329

279 Roberts A. et al.: The pharynx and esophagus in ocular muscular dystrophy. Neurology (Minneap.) 18 (1968) 645-652

280 Robinson N.: A histochemical study of MND. Acta Neuropath.

(Berl.) 7 (1966) 101-110

281 Robinson N.: Chemical changes in the spinal cord in Friedreich's ataxia and MND. J.Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31 (1968) 330-333

282 Romanul F. et al.: Reversal of the enzyme profiles of muscle fibers in fast and slow muscles by cross-innervation. Nature (London) 212 (1966) 1369

283 Rose A.: Progressive external ophthalmoplegia. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 46 (1941) 560-561

284 Rosenberg R. et al.: Progressive ophthalmoplegia. Arch. Neurol. (Chic.) 19 (1968) 362-376

285 Rossiter R.: In: Elliot K. et al.: Neurochemistry. Springfield (Ill.); Thomas (1955)

286 Rowland L.: Progressive ophthalmoplegia; HCN 22; 177-202

287 Roy S. et al.: Ultrastructure of muscle in infantile spinal muscular atrophy. J. Neurol. Sci. 12 (1971) 219-232

288 Scheid W.: Lehrbuch der Neurologie; 522

289 Schochet S. et al.: Intraneuronal conglomerates in sporadic MND. Arch. Neurol. (Chic.) 20 (1969) 548-553

290 Schottland D. et al.: A histochemical study of the effects of an anti-metabolite, 6-aminonicotinamide, on the lumber spinal cord of the adult rat. J. Neuropath. Exp. Neurol. 24 (1965) 97-107

291 Schwarz G. u. Liu C.: Chronic progressive external ophthalmoplegia. Arch.Neurol. Psychiat. (Chic.) 71 (1954) 31-53

292 Seidel D. et al.: Über die Fettsäuren der Liquorlipide bei demyelinisierenden Erkrankungen. Z.Neurol. 198 (1970)223-236

293 Shafiq S. et al.: Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy. Neurology (Minneap.) 17 (1967) 934-948

294 Shahani B. u. Russel W.: MND. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. (32 (1969) 1-5

295 Shahani B. et al.: MND. Further evidence for an abnormality of nerve metabolism. J.Neurol.Neurosurg. Psychiat. 34 (1971) 185-191

296 Shibasaki H.: Fiber analytical studies on the pyramidal tracte in cerebrovascular and motor neuron diseases. Fol.Psychiat. Neurol.Jap. 22 (1968) 205-226

297 Shiraki H. u. Yase Y.: ALS in Japan. HCN 22; 369, 381

298 Silfverskiold B.: Polineuritis hypoglycemica. Acta Med. Scand. 125 (1946) 502-504

299 Sliwowski H. et al.: Ultrastructural aspects of muscle and

nerve in Werdnig-Hoffmann-Desease. Acta Neuropathol. (Berlin) 31 (1975) 281

300 Sluga E. u. Moser K.: Myopathy with glycogen storage and giant mitochondria. In: J.N. Walton et al.: Muscle diseases. Amsterdam, Excerpta med. (1970) 116-120

301 Smith R. et al.: Injection of silicon lateral to a vocal cord in a patient with progressive bulbar palsy. Neurology (Minneap.) 17 (1967) 1217-1218

302 Smith R. u. Goode R.: Sialorrhea. New Engl.J.Med. 283 (1970) 917

303 Smith T.W. et al.: Atypical astrocytes and Rosenthalfibers in a case of ALS associated with a cerebral glioblastoma multiforme. Acta Neuropath. (Berlin) 31 (1975) 29-34

304 Spillane J.: Tropical neurology. Proc.R.Soc.Med. 62 (1969) 403-410

305 Spillane J.: The geography of neurology. British medical Journal 2 (1972) 506-512

306 Stanworth A.: Ocular myopathies. Trans.Ophthal.Soc.U.K. 83 (1963) 515

307 Steinke J. U. Tyler H.: The association of ALS (MND) and carbohydrate intolerance, a clinical study. Metabolism. 13 (1964) 1376

308 Stiehl J.: The incidence of gastrectomy and gastric resection in MND. Aust.Ann.Med. 16 (1967) 176-177

309 Swank R. u. Price J.: Fascicular muscle twitchings in ALS. Arch. Neurol.Psychiat. (Chic.) 49 (1943) 22-26

310 Swank R. u. Putnam T.: ALS and related conditions. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 49 (1943) 151-177

311 Swash M. u. Fox K.: The pathology of the human muscle spindleeffect of denervation; J.Neurol.Sci. 22 (1974) 1-24

312 Sweezey R. et al.: A communication device for severely dysarthric persons with agraphia. Arch. Phys.Med. 51 (1970) 501-504

313 Szendroi M. u. Boszik E.: Über die Veränderungen des Faserkontingentes und Kaliberspektrums der spinalen Vorderwurzeln bei ALS. Acta Med. Acad.Sci.Hung. 21 (1965) 475-481

314 Takahashi K. et al.: Hereditary ALS. Histochemical and electron microscopic study of hyalin inclusions in motor neurons. Arch.Neurol. 27 (1972) 292-299

315 Tans J.: ALS: Amsterdam,Scheltema and Holkema (1950)22-25

316 Tarkkanen A. u. Tommila V.: Progressive muscular dystrophy involving the extraocular muscles. Brit. J.Ophthal. 49 (1965) 102

317 Theiler M. u. Gard S.: Encephalomyelitis of mice; Part I. J.Exp. Med. 72 (1940) 49-67

318 Thieffry S. et al.: Quarante cas de maladie Werdnig-Hoffmann avec onze examens anatomiques. Rev.Neuro. 93(1955) 614-644

319 Thiel J.: Chronic progressive ophthalmoplegia with extraocular extension (ocular myopathy). Folia Psychiat.Neurol. Neurochir. 57 (1954) 3-11

320 Thomas J. U. Howard F.: Segmental zoster paresis. Neurology (Minneap.) 22 (1972) 459-466

321 Togo Y. et al.: Studies on induced influenza in man. I. J.Amer. Med. Ass. 203 (1968) 1089-1094

322 Togo Y. et al.: Evaluation of therapeutic efficacy of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. J.Amer.Med.Ass. 2II (1970) 1149-1156

323 Tom M. u. Richardson J.: Hypoglycaemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes. J.Neuropath.Exp.Neuro. 10 (1951) 57-66

324 Thomanaga M. u. Sluga E.: Zur Ultrastruktur der "Target-Fasern". Virchow's Archiv, A, Pathol.Anat.; 348 (1969)89-104

325 Trevor-Hughes J. u. Brownell B.: Ultrastructure of muscle in Werdnig-Hoffmann disease. J.Neurol.Sci. 8 (1969) 363-379

326 Trojaborg W. u. Buchthal F.: Malignant and benign fasciculations. Acta Neurol.Scand. 41 (Suppl. 13 (1965) 251-254

327 Trowell H.: Non infective disease in Africa. London: Arnold; (1960) 250

328 Utterback R. et al.: Pancreatic function in ALS. J.Neurol. Neurosurg.Psychiat. 33 (1970) 544-547

329 Valentiner T.: Ein Beitrag zu der Lehre von der sogenannten Paralysie musculaire progressive. Vjschr.prakt.Heilk. (Prag) 46 (1855) 1

330 Valmikinathan K. et al.: Biochemical aspects of motor neuron disease-Madras pattern. J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 36 (1973) 753

331 Van Bogaerth L. u. NissenR.: Sclérose latérale amyotrophique et traumatisme. Acta Psychiat. Neuro. 7 (1932) 873-893

332 Van Haelst U.: An electron microscopic study of muscle in Werdnig-Hoffmann's disease. Virchow's Arch. A. Path.Anat. 35 (1970) 291-305

333 Vasilescu C.: Study of conduction velocity in the motor fibres of peripheral nerves in ALS and Friedrich disease. Rev.Roum. Neurol. 8 (1971) 355-360

334 Vejjajiva A. et al.: MND. A clinical study. J. Neurol. Sci. 4 (1966) 299-314

335 Vejjajiva A. et al.: ABO blood groups in MND. Lancet I (1965) 87-88

336 Wachsmuth A.: Erwähnt in: W. Scheid: Lehrbuch der Neurologie. S. 522

337 Wall D. u. Gelfland H.: MND in Rhodesien Africans. Brain 95 (1972) 517-520

338 Walsh F.: Progressive external ophthalmoplegia. Trans. Penn. Acad. Ophthal. 22 (1969) 88-96

339 Walton J. et al.: Erwähnt in: F.H.Norris: HCN 22; 1-46

340 Wechsler L. et al.: Primary and symptomatic ALS. Amer. J.Med. Sci. 208 (1944) 70-81

341 Wegmann H. et al.: Enzymatic and hormonal responses to exercise, lowered pressure, and acceleration in human plasma and their correlation to individual tolerances. Fed.Proc. 25 (1966) 1405

342 Welch K. et al.: Response of serum enzymes and other biochemical constituents to strenous exercise in control subjects and patients with MND. J.Neurol.Sci. 19 (1973) 225-234

343 Wilkinson M.: MND and cervical spondylosis. In: F.H.Norris et al. eds.: MNDs. N.Y.-Lond. Grune and Stratton (1969) 130-134

344 Williams C.: Amyotrophy due to hypoglycaemia. Brit. Med. J. I (1955) 707-708

345 Wilson S.: The amyotrophy of chronic lead poisoning: ALS of toxic origin. Rev.Neurol. Psychiat. 5 (1907) 441-445

346 Wilson S.: In: A. Bruce, ed.: Neurology, Vol. 2, 2nd ed.Lond. Edw.Arnold (1940) 1006-1007

347 Wimmer A. u. Neel A.: Les amyotrophies systématisées dans l'encéphalite épidémique chronique. Acta Psychiat. Neuro. 3 (1928) 319-365

348 Wohlfart G. u.Swank R.: Pathology of ALS: fiber analysis of the ventral roots and pyramidal tracts of the spinal cord. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 46 (1941) 783-799

349 Wohlfart G.: Zwei Fälle von Dystrophia musculorum progressiva mit fibrillären Zuckungen und atypischen Muskelbefund. Dtsch. Z.Nervenheilk. 153 (1942) 189-204

350 Wohlfart G.: Collateral regeneration from residual motor nerve fibers in ALS. Neurology (Minneap.) 7 (1957) 124-134

351 Wohlfart G.: Degeneration and regeneration in the nervous system. Wld.Neurol. 2 (1961) 187-198

352 Wolf A. et al.: Structural and functional effects of 6-amino-nicotinamide and other antimetabolites on the central nervous system. In: J.Jakob, ed.: IVth Inernat. Congr. Neuropath. Vol.III, Stuttgart, Thieme (1962) 447-453

353 Wolfgram F. u. Myers L.: Toxicity of serum from patients with ALS for anterior horn cells in vitro. Trans.Amer. Neurol.Ass. 97 (1972) 19-21

354 Wolfgram F. u. Myers L.: ALS: effect of serum on anterior horn cells in tissue culture. Science 179 (1973) 579-580

355 Woolf et al.: The intramuscular nerve endings and muscle fibers in ALS - a biopsy study. In: F.H.Norris et al. Eds.: MNDs. NY - London, Gr. u. Str. (1969) 166-174

356 Wuerker R. et al.: Properties of motor units in a heterogeneous pale muscle (M.gastrocnemius) of the cat. J.Neurophysiol. 28 (1965) 85-99

357 Yakushina V.: O patogeneze bokovogo amiotroficheskogo skleroza. Zh.necropath.psikhiat. 59 (1959) 1436-1443

358 Yase Y.: The pathogenesis of ALS. Lancet III (1972) 292-295

359 Yates C. et al.: Lysosomal enzymes in MND and multiple sclerosis. Clin.Chim.Acta 47 (1973) 397-402

360 Zaubermann H. et al.: Surgery for ptosis and strabismus in ocular myopathy. Ophthalmoplegica (Basel) 161 (1970)477-483

361 Zil'ber L. et al.: Study of the etiology of ALS. Bull.Wld. Hlth. Org. 29 (1963) 449-456

362 Zilkha K. et al.: Diskussion on MND. Proc.R.Soc.Med. 55 (1962) 1028

363 Zintz R. u. Villiger W.: Elektronenmikroskopische Befunde bei 3 Fällen von chronisch progressiver okulärer Muskeldystrophie. Ophthalmoplegica (Basel) 153 (1967) 439-459

Lebenslauf

Ich wurde am 21.12.1948 in Zürich geboren und besuchte dort die Volksschule, Sekundarschule und Oberrealschule. Seit Dezember 1967 lebe ich in München, wo ich das Pestalozzi-Gymnasium 1970 mit dem Abitur verließ. Nach einem Jahr Musikstudium (Klavier) begann ich mit dem Medizinstudium, das ich am 28.4.1978 mit dem 3. Teil des Staatsexamens abschloss. Meine Weiterbildung beabsichtige ich in Allgemeinmedizin fortzusetzen.